新世纪医学工具书系列

现代 神经内科学

XIAN DAI SHEN JING NEI KE XUE

主 编 李大年
副主编 焉传祝 迟兆富 陆 伟

山东科学技术出版社
www.lkj.com.cn

新世纪医学工具书系列

现代神经内科学

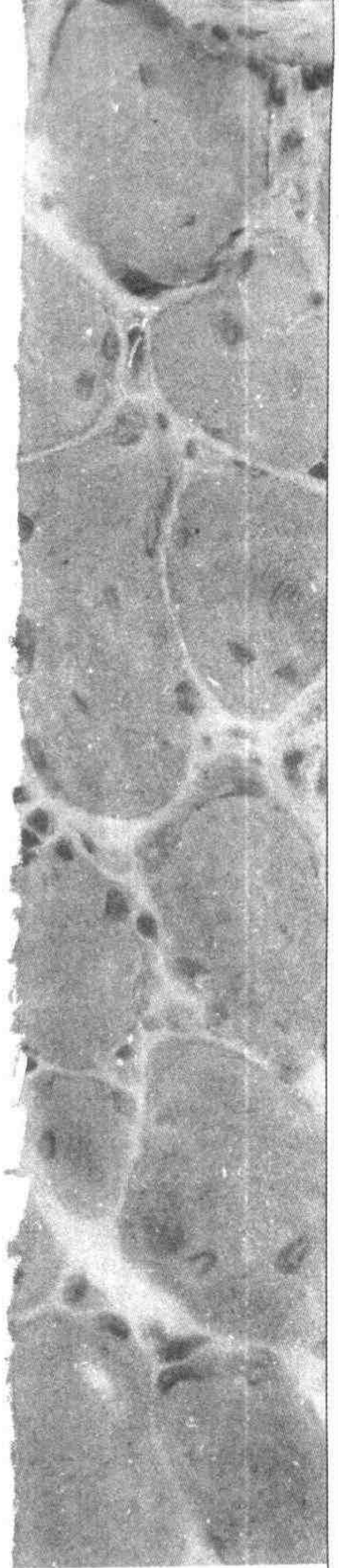
- 临床神经内科全书
- 实用性强的诊治经验总结
- 体现新观点、新理论、新技术
- 启发思维的临床病例、病理讨论
- 大量珍贵的资料性图片

ISBN 7-5331-3136-3

9 787533 131364 >

ISBN 7-5331-3136-3

R·967 定价249.00元



新世纪医学工具书系列

现代神经内科学

主　编　李大年

副主编　焉传祝　迟兆富　陆　伟

山东科学技术出版社

图书在版编目（CIP）数据

现代神经内科学/李大年主编．--济南：山东科学技术出版社，2002.6

ISBN 7-5331-3136-3

Ⅰ．现… Ⅱ．李… Ⅲ．神经系统疾病-诊疗
Ⅳ．R741

中国版本图书馆 CIP 数据核字（2002）第 012566 号

新世纪医学工具书系列

现代神经内科学

主　编　李大年

副主编　扈传祝　迟兆富　陆　伟

出版者：山东科学技术出版社

地址：济南市玉函路 16 号

邮编：250002　电话：（0531）2065109

网址：www.lkj.com.cn

电子邮件：sdkj@jn-public.sd.cninfo.net

发行者：山东科学技术出版社

地址：济南市玉函路 16 号

邮编：250002　电话：（0531）2020432

印刷者：山东新华印刷厂临沂厂

地址：临沂市解放路 76 号

邮编：276002　电话：（0539）8203209

开本：787mm×1092mm 1/16

印张：72.75

字数：1770 千

版次：2002 年 6 月第 1 版第 1 次印刷

印数：1—2000

ISBN 7-5331-3136-3　　R·967

定价：**249.00 元**

主　编　李大年

副主编　焉传祝　迟兆富　陆　伟

编辑委员会(以姓氏笔画为序)

王风焰　王　柠　包仕尧　冯兆磊　毕建忠　丛志强
刘景琴　杨任民　张庆林　范献良　林世和　饶明俐
袁　云　韩仲岩　慕容慎行

撰写者(以姓氏笔画为序)

于丕先　山东省电力中心医院
王风焰　山东省立医院
王淑贞　山东大学齐鲁医院
包仕尧　苏州医学院附属第二医院
冯兆磊　江西医学院附属第二医院
孙　琳　山东大学附属第二医院
李义召　山东大学齐鲁医院
李　怡　上海第二军医大学神经生物教研室
李海峰　青岛大学医学院附属医院
刘艺鸣　山东大学齐鲁医院
刘景琴　山东大学医学院病理解剖教研组
刘　敏　青岛大学医学院附属医院
许继平　山东大学附属第二医院
陆　伟　山东大学齐鲁医院
苏　净　青岛大学医学院附属医院
吴金玲　山东大学齐鲁医院
杨任民　安徽中医学院神经病学研究所附属医院
赵卫国　美国密西根州普来森特市密西根诊治中心
周旭平　苏州医学院附属第二医院
侯金文　山东大学齐鲁医院
饶明俐　吉林大学第一医院
韩恩吉　山东大学齐鲁医院
徐广润　山东大学齐鲁医院
崔元孝　山东省立医院
王　柠　福建医科大学附属第一医院
王海萍　青岛大学医学院附属医院
王翠兰　山东大学齐鲁医院
丛志强　青岛大学医学院附属医院
毕建忠　山东大学附属第二医院
李大年　山东大学齐鲁医院
李　伟　山东大学齐鲁医院
李明欣　山东大学齐鲁医院
林世和　吉林大学第一医院
刘学伍　山东大学齐鲁医院
刘爱芬　山东大学齐鲁医院
刘淑萍　山东大学齐鲁医院
迟兆富　山东大学齐鲁医院
邵国富　苏州医学院附属第二医院
吴　伟　山东大学齐鲁医院
张庆林　山东大学附属第二医院
范献良　山东大学中国睡眠呼吸障碍研究中心
单培彦　山东大学齐鲁医院
郭洪志　山东大学齐鲁医院
胡吉庆　山东省乳山市人民医院
韩仲岩　青岛大学医学院附属医院
徐广明　山东大学附属第二医院
袁　云　北京大学医学院附属医院
麻　琳　山东大学齐鲁医院
焉传祝　山东大学齐鲁医院

慕容慎行　福建医科大学附属第一医院　　谭　东　山东大学齐鲁医院
续运勤　山东淄博市中心医院

编撰秘书　徐广润　李　伟
绘　　图　高　群　孙卫华

责任编辑　颜承隆
特约编辑　丁自海
版式设计　姜福华
封面设计　史速建

前言

当今世界科学技术的发展日新月异，生命科学和医学领域的研究和探索更是突飞猛进。随着基因组工程的顺利进行和基因克隆技术的广泛应用，人们对生命活动规律和疾病发生机制有了全新的认识。在神经科学和临床神经病学领域内，神经遗传分子生物学、神经免疫学和神经病理学的许多研究成果对传统的疾病概念和病因学说提出了新的挑战，一些先进的诊断和治疗技术已经相继应用于临床并取得了良好的效果。在这种形势下，及时掌握和运用新理论、新技术，重新认识疾病的概念和发病机制，并以此来指导日常的医疗实践，已成为神经内科医生的迫切需要。有鉴于此，新世纪伊始，在山东科学技术出版社的协助下，我们组织了多位神经科及相关学科的专家共同编撰了这部《现代神经内科学》。我们特别邀请了10余位国内造诣颇深的著名专家来撰写他们各自擅长的研究内容，这无疑为本书增色不少。在力求反映当代神经病学的最新研究成果的基础上，本书更注重临床实用性。为此，我们特别选择了一些典型的病案，尤其是疑、难、重、危病例，以临床病例或临床病理讨论的形式附于正文后，并做了点评式的讨论，提出一些经验和教训以供借鉴。这些生动具体的实例，不仅能活跃读者的思路，而且还能达到举一反三的效果。为了便于更好地理解和掌握神经系统疾病的本质，本书还提供了大量的图解和图片，把一些疾病从解剖学到病理改变更为直观地呈现给读者。

本书共39章，160余万字，共有插图360余幅，临床病例讨论70余例，临床病理讨论20例。前9章以基础知识为主，除神经系统应用解剖、神经系统疾病诊断原则和神经影像学诊断基础等临床基础知识外，还特意增加了神经系统基础研究方法和相关理论以及一些神经病理的基础知识等内容。这主要是由于我们在近年来的临床教学和研究生的科研指导过程中发现，熟悉这些知识不仅有助于很好地阅读和理解有关神经病学的最新文献，而且还可以开阔科研思路，这对于从事临床工作的同道可能更有裨益。后30章以介绍疾病为主，在内容安排方面，从便于临床应用和检索方便出发，有的根据病因分类进行编排，如中枢神经系统感染疾病、脱髓鞘和变性疾病；有的以临床症状为主进行叙述，如痴呆、睡眠障碍及发作性疾病等。另则根据神经系统受累的解剖部位进行划分章次，如脑神经疾病、锥体外系及骨骼肌疾病等。此外，诸如脑梗死、癫痫及酒精中毒的神经系统损害等常见病、多发病，因

其涉及内容较多，故单独成章进行详细介绍。

本书的完成得到我院各级领导以及科研处和病案室的大力协助，尤其得到院外专家的热情支持。责任编辑颜承隆编审为本书的设计和撰写提出了许多宝贵意见，在此一并表示衷心感谢。由于集体执笔，文风笔调不能完全一致，资料的选择和观点的阐述也可能因实践经验的不同而存在差异，这些均在所难免，加之主编人员水平所限，缺点错误之处希望广大读者批评指正。

李大年

2002年1月于山东大学齐鲁医院

目　录

第一章　临床应用神经解剖

第一节　神经元及胶质细胞

一、神经元的正常结构与功能

神经细胞是构成神经系统的结构和功能单位，故又称神经元。神经元包括细胞体及由细胞体发出的胞突（轴突、树突）。

（一）神经细胞

神经细胞大小形状不一，小如小脑的颗粒细胞，大如大脑运动区的大锥体细胞。每个神经细胞都含一个核，核内含有核质（由较淡的酸性蛋白组成）和染色质（由脱氧核酸组成）。核内尚有核仁，常为圆形，位于核中央，由核糖核酸和碱性蛋白组成。神经细胞胞浆内所含碱性颗粒，由德国神经病理学家 Nissl 于 1894 年发现，因而称为尼氏体。其充满整个胞浆及树突基底部，但轴丘处无。

神经细胞的超微结构（图 1-1）。

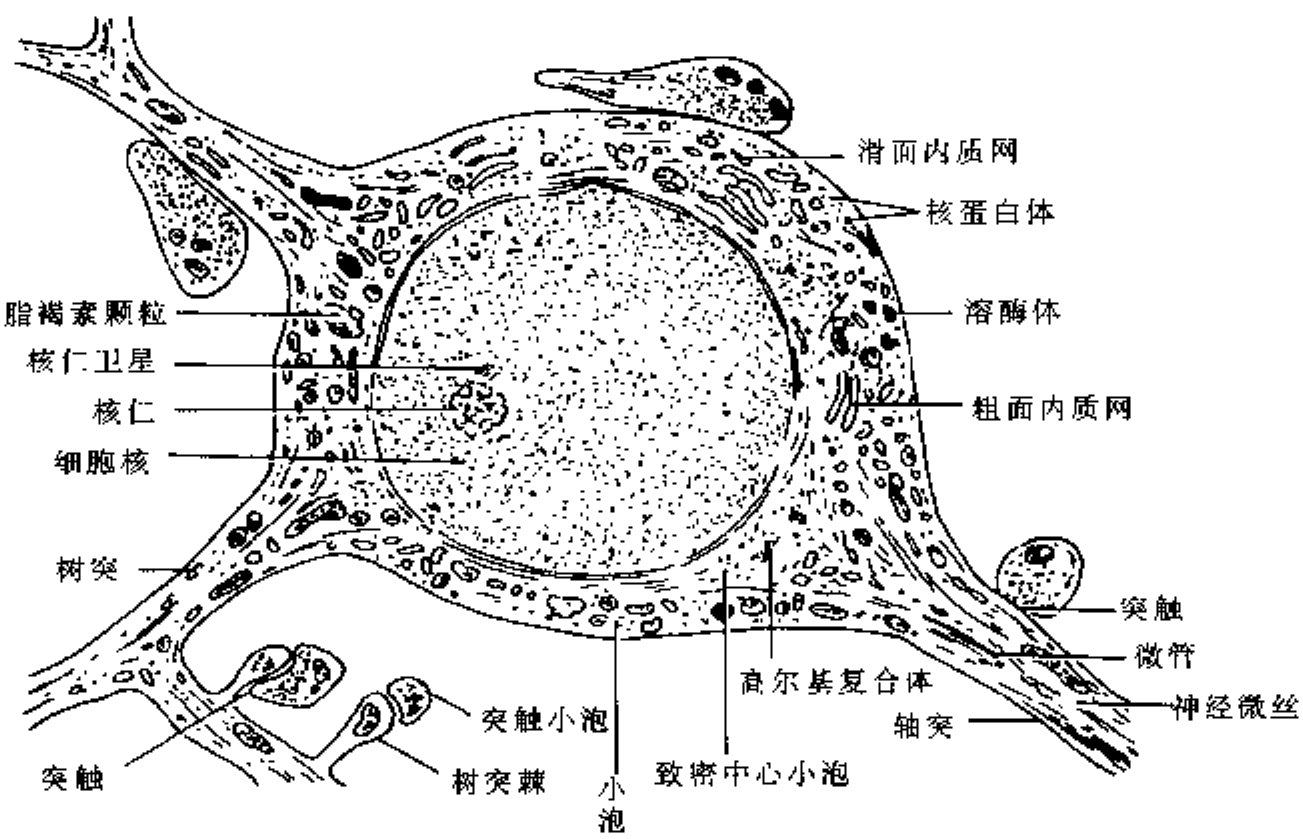


图 1-1　多极神经元的电镜观察图解

1. 细胞膜　与一般细胞的质膜相似，为典型的单位膜，由双分子层的脂类和球状蛋白分子组成。胞膜向树突和轴突表面伸延称为轴膜。在突触部位的胞膜具有特殊形态。

2. 细胞核　核染色质为 20nm 的细丝，常密集成团。核膜亦为双层膜，有等距离的核膜孔，核仁为 15～29nm 的致密颗粒及低致密度并密集的细丝组成，在神经细胞内颗粒部

（pars granulosa）和纤维部（pars fibrosa）常缠结在一起。

3. 细胞质　现仅就神经细胞内特点予以讨论。

（1）尼氏体（Nissl substance）或称虎斑体（tigroid bodies）　是由许多规则平行排列的粗面内质网（rough-surfaced endoplasmic reticulum）以及其间游离的核糖体，即核蛋白（ribosome）及多核糖体构成的多聚核蛋白体（polyribosome）组成，规则排列的粗面内质网之间的距离为0.2～0.5nm，多核糖体常由5～6个核蛋白组成，其排列形状多样，可呈环状、成堆、成行或螺旋形，尼氏体是神经元胞质中的一个特征。尼氏体与核的关系相当密切。当受损的神经细胞呈现尼氏体溶解的病理过程时，与尼氏体溶解的同时核仁往往变大，而在恢复期，尼氏体重新出现围绕在核的周围，逐渐扩散而遍布胞浆。此外，尼氏体的化学成分与核蛋白很相似，因而有人认为尼氏体可能来自细胞核，二者之间的关系在胚胎期、发育期及成人期均是如此。核糖体的主要功能是合成蛋白质。

（2）高尔基复合体（Golgi complex）　结构与一般细胞的相似，为数个叠置的扁平膜囊核和一些大泡和小泡组成，常见于核的周围，亦可伸延至树突一级分支内，但不伸至轴突中。其功能为将内质网中合成的蛋白质进行浓缩、加工与包装。

（3）神经原纤维　由微管（microtubule）及神经细丝（neurofilament）组成。微管结构与一般细胞内所见者相同，直径为20～26nm，壁厚约6nm，中央为浅淡的区域，外表平滑，长度不定。神经细丝的直径为8～10nm，亦为微细的管，壁厚约3nm，为中间丝的一种，在胞突内神经原纤维呈平行排列。这些微管、细丝除具有支持作用外，尚有参与细胞内物质的转运作用。

（4）线粒体（mitochondrion）　散布于整个胞体、树突和轴突中，长约1μm，但大小变化很大，如在树突远侧部，它可长达20μm。形状也很不一致。在某一特定的神经元内，线粒体的形状常取决于细胞的功能状态，例如给巴比妥后，线粒体的大小、形状及在细胞中的位置都会发生变化。电镜观察，线粒体内膜向内折迭成不完全的隔，称为线粒体嵴，常与纵轴平行。线粒体的最主要功能是为细胞提供能量。

（5）溶酶体（lysosome）　所有的神经元中均含有溶酶体，为直径0.3～0.5nm的圆形或卵圆形小体，外面由脂蛋白单层膜包绕。溶酶体内的物质呈细小颗粒状或均质状，着色较深，很易于和其他细胞器区分，内含较多的水解酶，可以消化自身衰老退化的细胞器及异物。

（6）滑面内质网（smooth endoplasmic reticulum）　在神经元内非常发达，常见与粗面内质网相连续，相互沟通，亦可见小孔，有微管通过。滑面内质网可延伸至树突和轴突内，亦可紧贴在胞膜下方，形成膜下囊（hypolemmal cistern），可能与离子运输有关。

（7）纤毛（cilium）及中心体（centrosome）　在大脑皮质及视网膜的某些神经元曾见到纤毛，每个神经元具有一个纤毛，结构与一般纤毛9+2结构不同，纤毛干处为9+0，缺中央一对微管，在纤毛的顶端，其中一对微管稍向内移，形成8+1结构，在纤毛根部亦与基体相连，并渐移行为具有横纹的小根。基体旁有一染色较密的旁基体。纤毛之功能尚不清楚，因其位于神经毯中，周围都是神经元及神经胶质的突起，故纤毛不可能有运动功能。

（8）脂褐素（lipofuscin）　存留于溶酶体中不能消化的残余物，为一种致密颗粒的小体，可能为细胞自噬现象的结果。一般为1～5μm大小颗粒，常常散在，亦有聚集成团成

块。电镜下人脑中脂褐素分为四型：①G型为典型颗粒，含有颗粒基质和脂肪亮区，呈棒状蟠曲细微结构；②GL型为线粒型，颗粒基质密度不均，偶有平行排列的线型结构；③L型，有不规则的球形结构；④MB型，为粗大颗粒。

（9）多泡体（multivesicular body） 为直径0.5μm的有膜包裹的小体，与高尔基复合体联系，也可见于树突与轴突中。可能为许多小泡集合而成，亦可能为小泡形成过程中的一种表现。

（10）内含物 ①板层小体（lamellate body）直径5μm，明暗相间，常呈同心圆排列。每条暗线是一片平行排列的小管，板层间隔70～100nm，在暗板之间有胞质和一条双层的中间线；②线状小体（nematosome）见于许多神经元内，直径约0.9μm，表面没有膜，由密集的细丝或颗粒组成，常与滑面内质网或空泡相连，并可与轴突后膜的致密物质联系。

（二）神经细胞的突起

1. 轴突 每一个神经细胞皆有一个从不带有尼氏体的轴丘所发出的轴突。普通染色如尼氏法或HE染色法均不能显示，若用银浸润法，则可看到神经元纤维贯穿整个轴突。

2. 树突 每一个神经细胞可有几个树突，多时可达20个。同样可用银浸法染色。

3. 髓鞘 中枢神经系统所有直径1μm以上的轴突皆带有髓鞘。髓鞘由复杂的类脂所形成，呈筒状包围轴突，如同电线外的绝缘层。其作用很可能是防止神经冲动的扩散。普通染色如尼氏法或HE法均不能显示。只有经Loyez或Weil染色法方显示为深蓝色。所以髓鞘纵切面为发丝状，而横切面为小环状。中央空白为轴突。初生儿大脑半球中白质可完全不带髓鞘。出生后第1个月，髓鞘即开始出现。在第3～13个月之间很快增加。

4. 正常轴突、树突及髓鞘的超微结构：

（1）轴突 由胞体发出后，直径较恒定，不因距胞体远近而变化。表面光滑，没有棘，分支不多，通常在远端呈直角分支，其直径一般与主支相同。电镜下轴丘内几乎没有游离的核糖体和粗面内质网。轴突的起始段是指轴丘的顶端到髓鞘前的一段，长15～25nm，胞膜上有一些特殊结构，轴膜内6～10nm处有薄层致密层，厚约20nm，在突触区此层缺如，郎飞结区的轴膜亦有类似的致密层。在起始段内尚有微管集合成束，相邻的微管间有横桥相连。过了起始段，轴突内含有神经细丝和微管束，分散的微丝、线粒体、滑面内质网、小泡和多泡小体，但不见粗面内质网和核糖体。轴突内线粒体细长，嵴可以纵向排列。

（2）树突 树突内的胞质基本上与核周质的结构相同，有尼氏体、线粒体、高尔基复合体、滑面内质网、神经细丝和微管等。尼氏体在很小的树突分支内仍可见到，线粒体圆形或短杆状，亦有分支形态，其分支随树突分支变细而增多。滑面内质网纵向走行，有时形成膜下囊泡。微管纵向排列，之间有细丝相连，可能与运输物质有关。神经细丝在树突中数量较少。树突表面有小突起成树突嵴，主干树突近端嵴很少，且较小，中段嵴甚多，远端又减少，但嵴较大。树突嵴的形状多种，其结构基本相同。即有一条连接树突的颈或基部及一个膨大的末端，直径0.5～2nm。树突嵴内含有细微的丝状物，树突内的滑面内质网伸入树突嵴，几个扁平囊平行并置，可呈2～3层的板层，其间有少量致密物质构成棘器。大的树突嵴中可有2～3个棘器。树突嵴对调整神经元的兴奋刺激起作用。

（3）髓鞘 ①中枢性髓鞘：在中枢神经系统内有髓神经纤维，每一个结间体的髓鞘是由一个少突胶质细胞的突起螺旋形卷绕着轴突形成的。扁平薄片的胞突绕轴突形成板层，

其质膜的胞质面融合成粗的上致密线，2.5～3nm宽，上致密线之间宽约9nm，其中有较细的周期内线，周期内线由少突胶质细胞质膜的外侧面相互融合而成。少突胶质细胞有数个突起，有时多达40～50个，每个突起包绕一条邻近的轴突形成一个结间体，一个少突胶质细胞可以为几条或几十条神经纤维的结间体提供髓鞘，而一条神经纤维上的结间体可能来自不同的少突胶质细胞。在结间体之间的郎飞结“裸区”无髓鞘，轴突膜的结构与轴突起始段一样，有膜下致密层，轴膜表面为星形胶质细胞的突起包裹，其间有20nm宽的细胞间隙，在郎飞结区形成舌状胞质囊；②周围性髓鞘：由神经膜（雪旺）细胞包绕轴突形成髓鞘，亦为明暗相间的同心圆板层结构，明板较宽、暗板较窄，在髓鞘形成过程中，神经膜细胞包绕时留下少许细胞质的腔隙即髓鞘切迹，亦称施－兰切迹。此切迹在中枢神经系统内无，每个神经膜细胞形成一个结间体，不似中枢神经系统的少突胶质细胞形成多个结间体。在接近郎飞结区，髓鞘形成舌状胞质囊，而结区无髓鞘覆盖，由两个相邻的神经膜细胞所伸出的指状胞突交错覆盖。

二、胶质细胞的正常结构与功能

脑内胶质细胞（glial cell）有两种来源，即外胚层和中胚层。来自前者的为星形胶质细胞和少突胶质细胞；来自后者的为小胶质细胞（图1-2）。

（一）星形胶质细胞

此种细胞存在于灰质及白质，为脑组织中重要间质成分之一。细胞体呈星形，胞体伸出许多突起，充填于神经元之间而起支架作用，将神经细胞及其轴突黏合在一起。用HE或尼氏染色法显示核，其染色较疏松而无核仁。若用Cajal氯化金染色，则其细胞呈一片无结构的深黑色。从胞体发出许多突起，其中较长者常在其远端有一吸盘与血管相连，形成血脑屏障。星形胶质细胞除具有支持功能外，尚可维持神经细胞的营养。

光镜下如用硝酸银浸染，根据胞突的不同，可分为富于胞浆者称原浆型，主要存在于灰质中；富于纤维者称为纤维型，主要存在于白质中。前者胞突多而短，分支也多，形似绒球，又称苔状细胞（mossy cell）。后者的胞突和分支均少，也较长而直。两者的胞突上均可见到颗粒状的胶质粒。根据尼氏法或HE法其或电镜，则二者在正常情形下不易区别。电镜下，胞核或有或缺，少量的异染色质在核膜边缘可堆聚成块，常染色质多，故显色浅淡。胞质也较明亮，游离核蛋白体和粗面内质网很少，有高尔基复合体，线粒体位于胶质粒内。糖原（15～40μm）稀疏地分散于胞质内，却大量的存在于突起和脚板内，此外还有与神

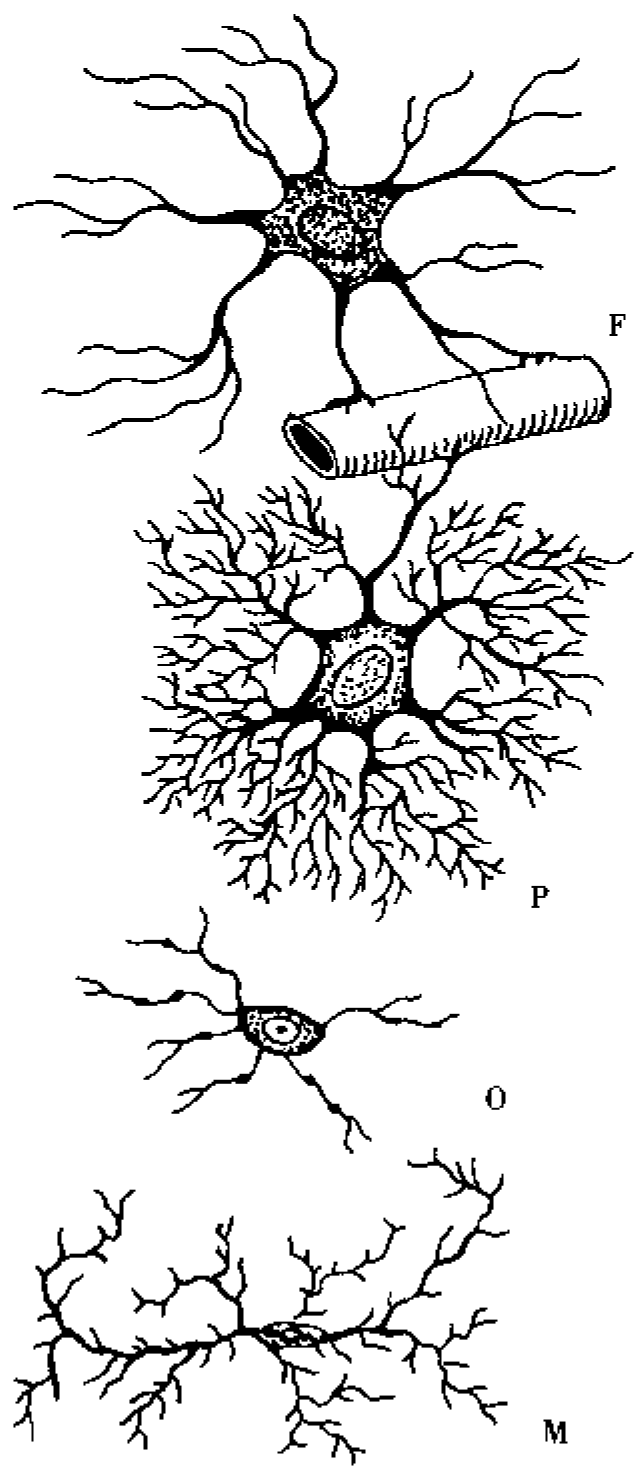


图1-2　神经胶质细胞

F纤维性星形胶质细胞　O少突胶质细胞
P原浆性星形胶质细胞　M小胶质细胞

经元内神经细丝相似的微丝（6nm），成束地存在于胞体，更多地位于胞突内。

星形胶质细胞除了具有支架和营养代谢功能以外，还有吞噬溃变的细胞碎屑和增生肥大形成疤痕的作用。星形胶质细胞与其他器官内的成纤维细胞一样，对于一切致病因子如感染或肿瘤所引起的反应相同，出现进行性及退行性改变。此外星形胶质细胞填充于神经元之间的间隙中，特别是原浆型星形胶质细胞的胞突呈扁平的薄片状，可以包裹在神经元轴突的起始段和郎飞结以及突触的外面，而不插入突触间隙内，所以它有分隔神经元及其突起的作用，从而防止影响其他神经元而起隔离和绝缘的作用。

（二）少突胶质细胞

存在于灰白质中。在银浸染标本中，往往难于将其胞体和突起完整地显示出来，这种细胞不能活动。其突起一般细小而少，常呈串珠状，胞质也有胶质粒。根据它们分布位置不同而分为三种：①神经元周卫星细胞，分布于灰质的神经元胞体周围和由神经元的胞突与神经胶质细胞的胞突相互交织共同构成的神经毡里。正常只有皮质的第5、6层及基底神经节有少数，若在其他部位发现或上述部位中数量增多，则代表病态；②血管周围少突胶质细胞，主要分布于白质，这种细胞并不直接和血管接触，两者之间隔以薄片状的星形胶质细胞的突起；③束间少突胶质细胞，数量最多，常以2～20个成串地排列在脑和脊髓白质神经纤维的周围。这三种细胞分布的位置虽有不同，但是它们在电镜下的结构却基本相似，胞核小而呈圆形、卵圆形或不规则形，异染色质较多，常密集于核膜下方，胞质较少，内含高尔基复合体、粗面内质网、游离核蛋白体、较多的线粒体（比星形胶质细胞多，也位于胶质粒内）和大量的微管（位于核周和胞突内）以及所特有的致密体。因此，它比星形胶质细胞的胞质和胞核都显得普遍致密而能辨别。

通常认为少突胶质细胞的功能有二：一是形成髓鞘；二是对神经元有营养作用。

（三）小胶质细胞

存在于灰白质中。在尼氏或HE染色只能见到卵圆、三角或弯曲形的核而不见胞浆。若用碳酸银染色则可见较少胞浆，伴3～5个树突。电镜下小胶质细胞形态介于星形胶质细胞与少突胶质细胞之间，胞质少，有较粗的突起，胞质密度与少突胶质细胞相似，但含微管量少，不含星形胶质细丝。小胶质细胞的另一特点是粗面内质网扁长，盘曲于胞质中，不像少突胶质细胞内的粗面内质网呈短池状。有明显的高尔基复合体，位于核的一侧，胞质中常见有致密小体、均质小泡、溶酶体核脂褐素等。

其功能主要为吞噬作用，去除一切坏变产物如脂质等。也有认为小胶质细胞是成胶质细胞，它们有产生少突胶质细胞和星形胶质细胞的能力。当中枢神经系统受到损伤时，它们可增生成为吞噬细胞的主要来源。

（徐广润）

第二节　内囊及内囊区域的血液供应

一、内囊的结构

内囊是传入和传出大脑皮质的投射纤维最集中的部位。皮质传入纤维离开内囊后呈辐射状分散投射至大脑半球各个皮质区，皮质传出纤维呈辐射状会聚进入内囊。大脑白质内这些呈辐射状走行的投射纤维统称为辐射冠。

内囊可区分为内囊前肢、内囊膝和内囊后肢（图 1-3）。豆状核尖端的内侧为内囊膝；其前方，介于尾状核头部和豆状核之间，向前外侧伸展的白质为内囊前肢；内囊后肢包含在豆状核和丘脑之间向后外侧伸展的白质（丘脑豆状核部），在豆状核之后的白质为豆状核后部，在豆状核后部之下通过的投射纤维组成豆状核下部。

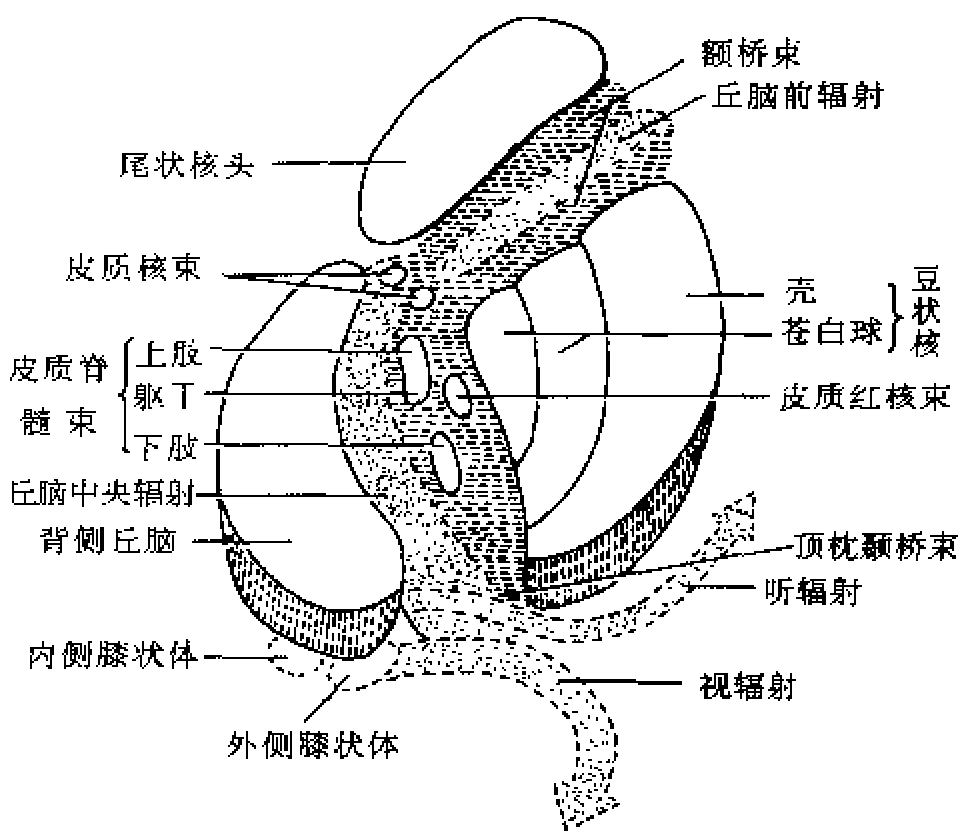


图 1-3 内囊模式图

（一）内囊前肢

上行和下行纤维的通过，使尾状核和豆状核本身之间的联系分隔成纹状。前肢中包含的丘脑前辐射纤维，主要为连结丘脑背内侧核与额前皮质的纤维；离皮质的纤维主要为额桥束，从额叶大脑皮质起始，止于脑桥的固有核，与肢体的协调功能有关。

（二）内囊后肢

临床实践和动物实验证明，皮质脊髓束和皮质核束在内囊后肢占据很小的位置，其纤维排列为支配脑神经运动核的在最前面，然后是支配颈、上肢、躯干、下肢核骶（尾）的运动纤维；皮质红核束、皮质纹状体纤维、皮质橄榄纤维和皮质网状纤维亦在此范围下行，这一区域即丘脑豆状核部。丘脑中央辐射在内囊后肢的后部，自丘脑腹后核投射至顶叶感觉皮质区的纤维在此通过，与锥体束纤维部分地相互混合。丘脑腹外侧核投射至额叶运动皮质的纤维在内囊膝部核后肢通过。丘脑后辐射内为丘脑与枕叶皮质间的连结纤维，终止于枕叶视觉皮质的膝距束为其重要组成部分。膝距束的纤维自外侧膝状体核发出，经过内囊后肢的豆状核后部和下部，而后组成视辐射呈扇形走向距状沟壁附近的枕叶皮质。丘脑下辐射内含丘脑与颞叶皮质间的连结纤维，它们自内侧膝状体核发出，水平方向通过内囊后肢的豆状核下部，组成听放射终止于听觉皮质。自大脑皮质发出的颞桥束和枕桥束纤维亦在此经过。

内囊是一极其重要的解剖结构，大量神经传导束纤维在此经过，内囊部位的细小损害即可产生严重的临床症状，特别是膝部和后肢的损害尤为突出。典型的内囊损害，常产生“三偏”症状，即对侧偏瘫、偏身感觉缺失和偏盲，最常见于豆纹动脉破裂所致的内囊型脑出血、大脑中动脉起始部阻塞、大脑半球深部占位病变等。优势半球内囊损害还可出现失语。

二、内囊区域的血液供应

内囊的血液供应主要来自颈内动脉系统。各部分别由大脑前动脉、大脑中动脉和脉络膜前动脉供应（图 1-4）。

内囊前肢主要由大脑前动脉的 Heubner 氏回返动脉和大脑中动脉前部的前外侧中央动脉所供应。

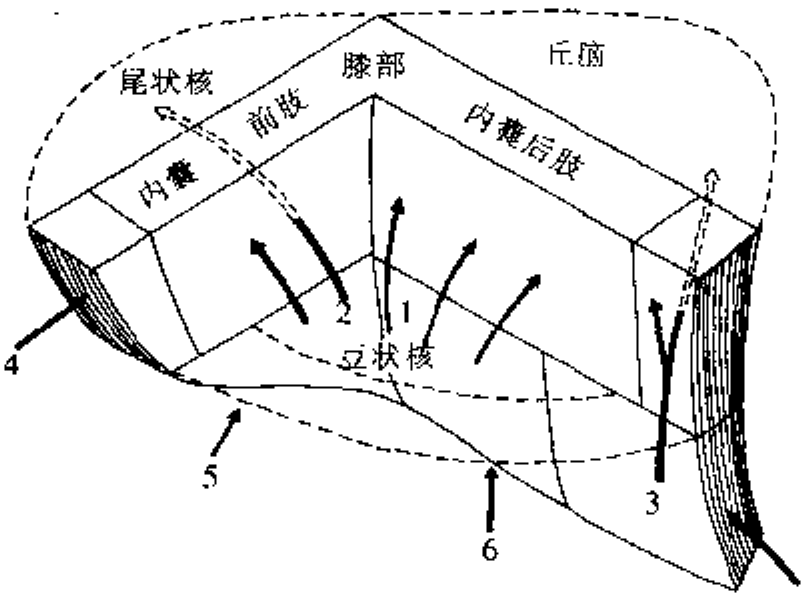


图 1-4 内囊的动脉供应

1. 大脑中动脉的分支：壳核内囊尾状核动脉 2. 大脑中动脉分支：豆核尾状核动脉 3. 大脑后动脉的分支 4. 大脑前动脉的分支 5. 后交通动脉的分支 6. 脉络膜前动脉的分支

内囊膝部主要由大脑前动脉的 Heubner 氏回返动脉供应，颈内动脉也发出几条细支参与膝部下部的血液供应。

内囊后肢主要由大脑中动脉的中央支和脉络膜前动脉所供应，仅一小部分区域由大脑后动脉的分支供应。大脑中动脉和脉络膜前动脉供应区大体是：大脑中动脉的中央支供应内囊后肢上 3/5，脉络膜前动脉供应其后下 2/5，也就是说，内囊后肢的背侧部即相当于皮质脊髓束通过的地方，由大脑中动脉的中央支供应；内囊后肢腹侧部相当于丘脑皮质束、视放射通过的地方，则由脉络膜前动脉供应。

（徐广润）

第三节 Willis 动脉环

脑由两对动脉供血——颈内动脉和椎动脉，这四根血管在入颅前是分开的，入颅后通过吻合支相互连接，保障脑部供血。在脑底面的蛛网膜下腔内、环绕视交叉、灰结节、乳头体周围，由大脑前动脉、前交通动脉、颈内动脉、后交通动脉和大脑后动脉连接而成 Willis 动脉环，此环沟通大脑前、中、后三动脉，并使颈内动脉系与椎动脉系得以吻合（图 1-5）。Willis 动脉环的生理意义是：①调整脑内动脉血压，从而使左右两侧的血压保持平衡；②组成侧支循环，由于各动脉形成环状吻合，其中任何一支阻塞时，可通过此环提供侧支循环代偿，在某一支动脉由于病变阻塞时，可由侧支循环代偿而不出现症状。正常的 Willis 动脉环在人群中不到一半，其他的人有很大变异，尤其后弓，在少数情况下，一侧或二侧的后交通动脉可能缺如。

一、颈内动脉系统

颈内动脉约在甲状软骨上缘水平由颈总动脉分出，在颈部无分支，垂直上升至颅底，入颈动脉管，经破裂孔上部入颅，人颅后呈 C 字形走行于蝶鞍旁，穿海绵窦，在蛛网膜下腔脑底池中向后弯行，并立即分为大脑前动脉和大脑中动脉。颈内动脉在蝶骨体外侧和上方这一段，临床上称为虹吸部，是动脉硬化的好发部位。

颈内动脉的主要分支有：

1. 眼动脉　由虹吸部发出，在视神经下方，穿视神经管进入眼眶，发出视网膜中央动脉，人眼球分布于视网膜，即我们常观察到的眼底动脉。另外它还供应眶内结构、蝶

窦、筛窦、大部分鼻腔黏膜以及颅前窝的硬脑膜，眼动脉终末分支供应额部、鼻根部和眼睑的皮肤，与颈外动脉的分支——面动脉相吻合。

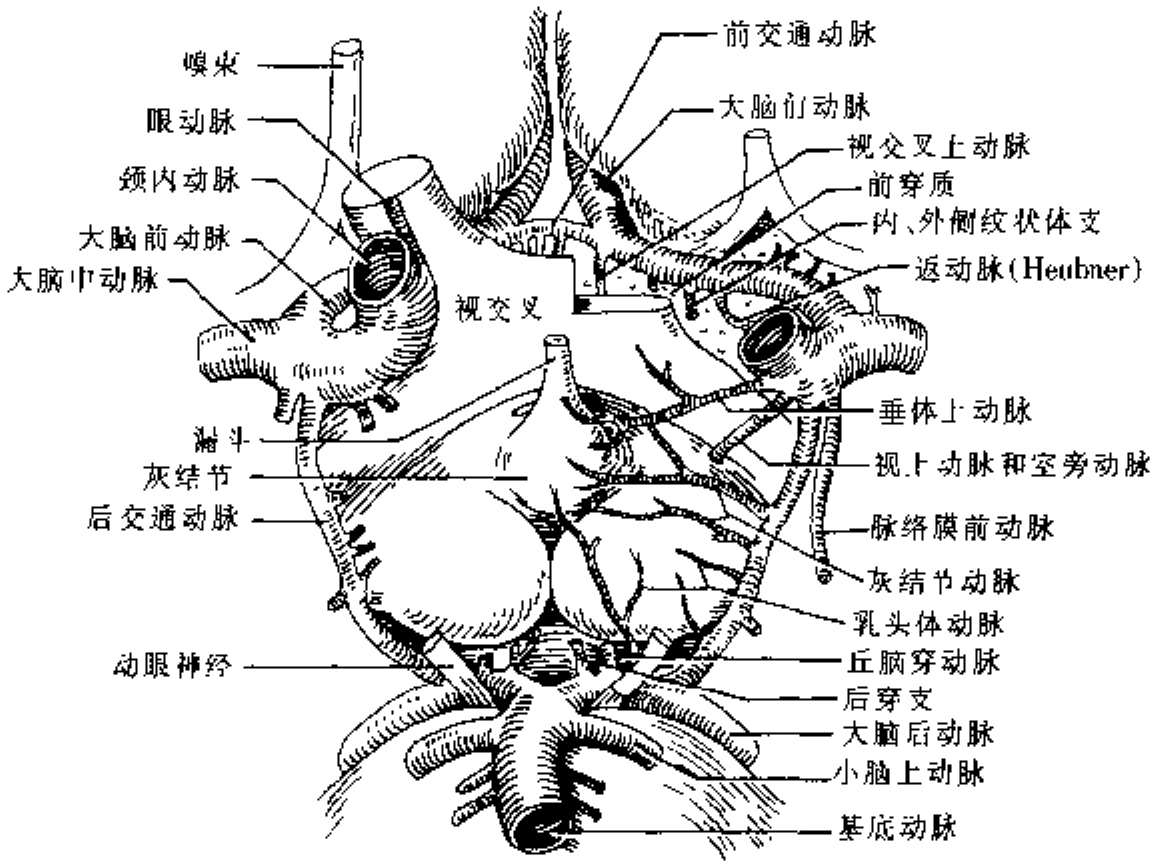


图 1-5 Willis 环及其分支

2. 后交通动脉　在视交叉外侧发自颈内动脉，向后行走，从动眼神经的上方越过，与椎动脉系的大脑后动脉相连。它发出小分支供应灰结节、乳头体、丘脑前 1/3、底丘脑和部分内囊后肢。由于该动脉与动眼神经毗邻关系密切，此动脉病变，常侵及动眼神经，而出现眼外肌瘫痪和瞳孔改变。后交通动脉也是动脉瘤的好发部位。

3. 脉络膜前动脉　在后交通动脉外侧，由颈内动脉发出，它与视束伴行，供应外侧膝状体和侧脑室下角的脉络丛、视束、苍白球内 2/3、部分杏仁核、钩回、海马前回，也供应内囊后肢 2/3 和外侧膝状体的外侧部，此外还供应视放射的最前部，中脑前部包括黑质内侧、红核的一部分，大脑脚内 1/3 以及丘脑底核的外侧半。它在靠近侧脑室下角的前端进入脉络丛，并与大脑后动脉发出的脉络膜后动脉相交通。由于脉络膜前动脉行程长而且细，易发生阻塞，产生的症状主要是对侧偏瘫、对侧偏身感觉障碍和偏盲。

4. 大脑前动脉　在视交叉前外侧起自颈内动脉，在视交叉前上方发出前交通动脉，与对侧同名动脉吻合。大脑前动脉从颈内动脉分出后发出小分支进入前穿质，供应纹状体前部的腹内侧半、内囊前肢的腹侧、隔区、前连合，纹状体动脉通常是这些分支中最粗的，发出后向后到前穿质，又名回返动脉，前交通动脉附近发出的小分支供应部分视交叉和视神经。

大脑前动脉有 5 个主要分支，即眶支、额极支、胼胝体周围支、胼缘支和顶支，供应眶、额、顶叶皮质缘及其下面的白质。大脑前动脉病变主要表现为病变对侧肢体瘫痪，以小腿和足部的瘫痪为明显，可伴感觉障碍，其他尚有精神改变、失用症、嗅觉障碍等，旁中央小叶受累可出现排尿障碍。

5. 大脑中动脉　大脑中动脉是颈内动脉的直接延续，为最易发生循环障碍的一支动脉，主要分支有眶额支、中央前支、中央支、顶前支、顶后支、角回支、颞后支和颞前

支，供应半球外面的大部分皮质和白质，主要供应纹状体和内囊膝部（图1-6、7），由于其是垂直发出，承受的血压较高，冲击力也较大，在高血压动脉硬化的基础上极易破裂出血，故通常有“出血动脉”之称（图1-8）。

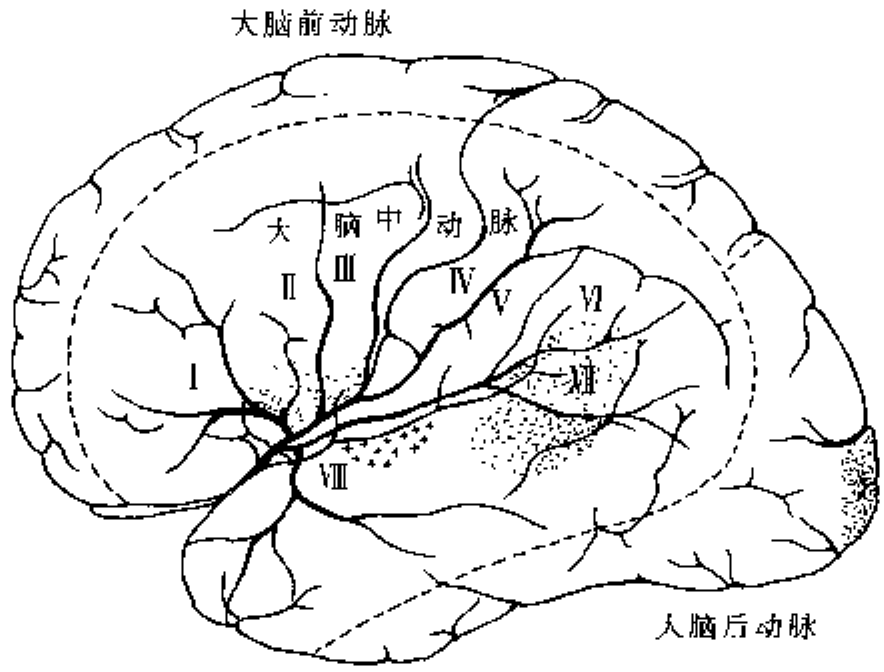


图1-6 大脑中动脉在大脑凸面的分布和供血区

Ⅰ.眶额动脉 Ⅱ.中央前动脉 Ⅲ.中央动脉 Ⅳ.顶前动脉 Ⅴ.顶后动脉 Ⅵ.角回动脉 Ⅶ.颞后动脉 Ⅷ.颞前动脉

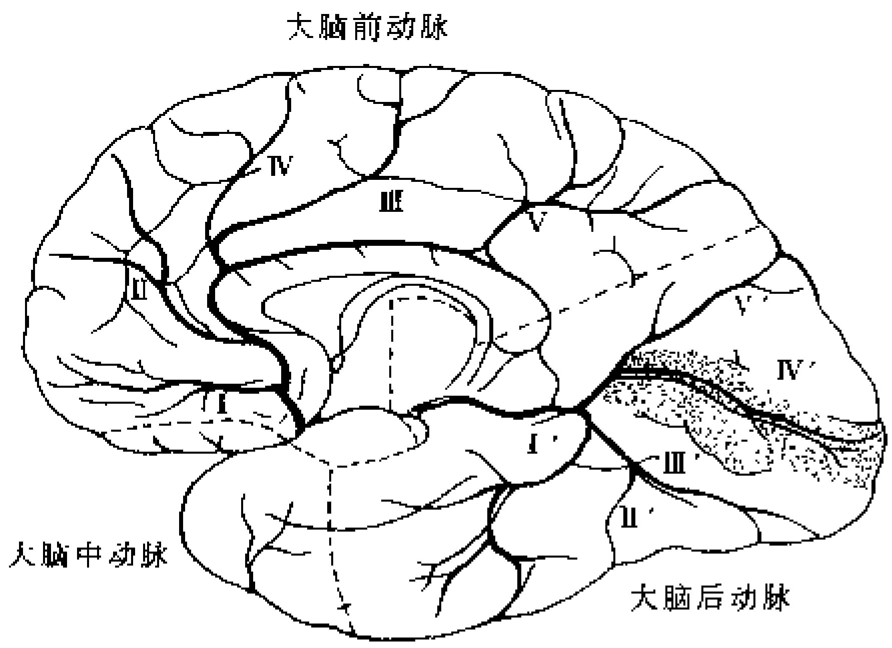


图1-7 大脑前、后、中动脉在右侧半球内侧面和下面的分支及供血区

Ⅰ.眶动脉 Ⅱ.额极动脉 Ⅲ.胼周动脉 Ⅳ.胼缘动脉 Ⅴ.顶动脉 Ⅰ′.颞前动脉 Ⅱ′.颞后动脉 Ⅲ′.枕后动脉 Ⅳ′.距状沟动脉 Ⅴ′.顶枕动脉

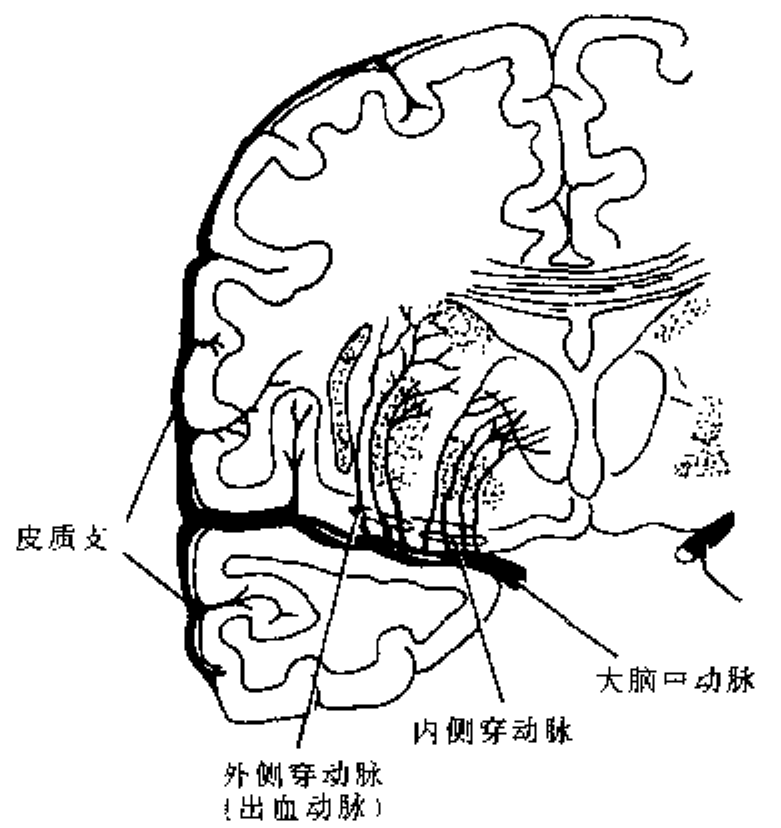


图1-8 大脑中动脉的中央支，示“出血动脉”的位置走行

二、椎-基底动脉系统

椎动脉起自锁骨下动脉，向上经颈椎横突孔和枕骨大孔入颅，入颅后发出下行支与对侧椎动脉发出的下行支合成脊髓前动脉，然后椎动脉又分出小脑下后动脉以及供应脑干的旁正中动脉。两侧椎动脉在脑桥下缘处汇合在一起，构成基底动脉。基底动脉走行于脑桥基底沟内，到脑桥上缘处分成两条大脑后动脉。

椎动脉的分支有供应脊髓的脊髓前、后动脉，供应延髓背外侧和小脑的小脑后下动脉。

基底动脉的分支有：

1. 供应小脑的小脑前下动脉和小脑上动脉。
2. 供应内耳的迷路动脉。
3. 供应脑桥和中脑的脑桥支。
4. 大脑后动脉是基底动脉的终末支，其发出的丘脑穿通动脉供应丘脑的外侧核和腹侧核；丘脑膝状体动脉供应内、外侧膝状体及其相邻部分；脉络膜后动脉供应丘脑背侧和丘脑前核，然后进入第三脑室和侧脑室体部的脉络丛。大脑后动脉的深穿支还供应脑干，包括：红核、黑质、丘脑底核、海马、视放射、内囊后肢等，其皮层支分支有颞前、颞后、枕后、距状沟和顶枕动脉，供应大脑半球后部，包括枕叶距状沟视觉中枢、颞叶底部。大脑后动脉阻塞因影响距状沟而产生对侧同向偏盲，但中央视力保存，优势半球的大脑后动脉病变，因累及顶、颞区皮质而出现失写、失读、失认等症状。

（李　伟）

第四节　脑干及其血液供应

脑干位于颅后窝中，俯卧于颅底斜坡之上，上端与间脑相连，下端在枕骨大孔处延续为脊髓。脑干由上向下分为中脑、脑桥和延髓三部分（图 1-9～11）。

一、外　　形

中脑位于脑桥上方，其腹侧面为一对粗大的大脑脚，由皮质核束和皮质脊髓束组成。两侧大脑脚之间为脚间窝，动眼神经由此窝下部的中线两旁穿出中脑。中脑顶盖由四叠体构成，四叠体又分上丘和下丘，上丘接收视觉刺激，为皮质下视反射中枢，下丘接收听觉刺激，为皮质下听反射中枢。滑车神经由下丘下方发出，绕过脑桥与中脑结合部的背侧和外侧面，再经大脑脚外侧至海绵窦。中脑全长有中脑水管贯穿，此管上通第三脑室，下通第四脑室。

脑桥位于延髓上方，其腹侧面可见宽阔的横行隆起，为脑桥基底，其向两侧逐渐变细窄，伸入背侧小脑内，为脑桥臂，桥臂上有三叉神经出脑。基底下缘以横沟与延髓为界，沟内从中线向外依次有展神经、面神经和前庭蜗神经出脑。基底正中有纵行的基底沟。脑桥和延髓的背面是一菱形窝，为第四脑室底，底面上可见由菱形窝外侧角到中线的髓纹，它是延髓和脑桥在背面的分界线。

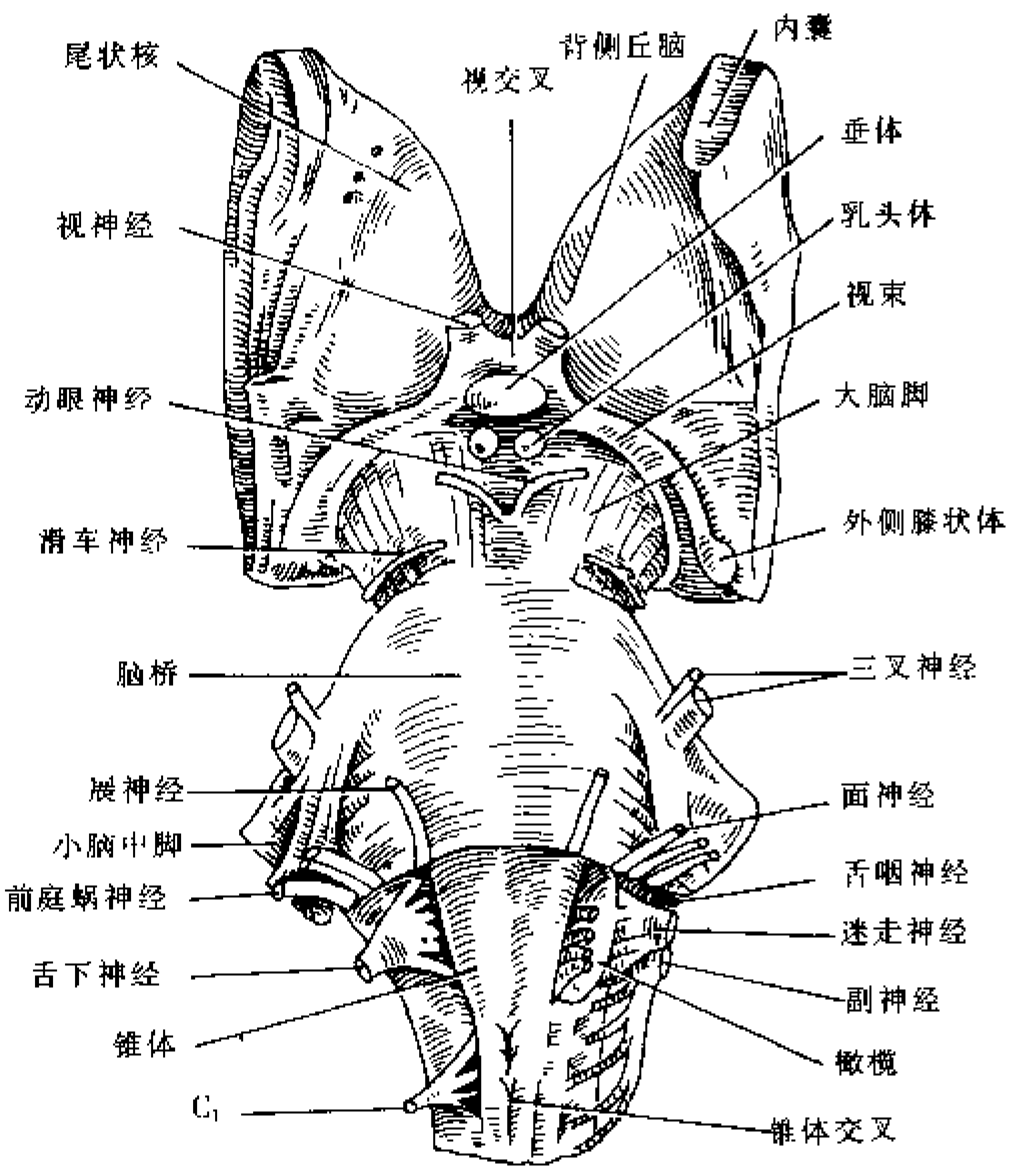


图 1-9　脑干的腹面

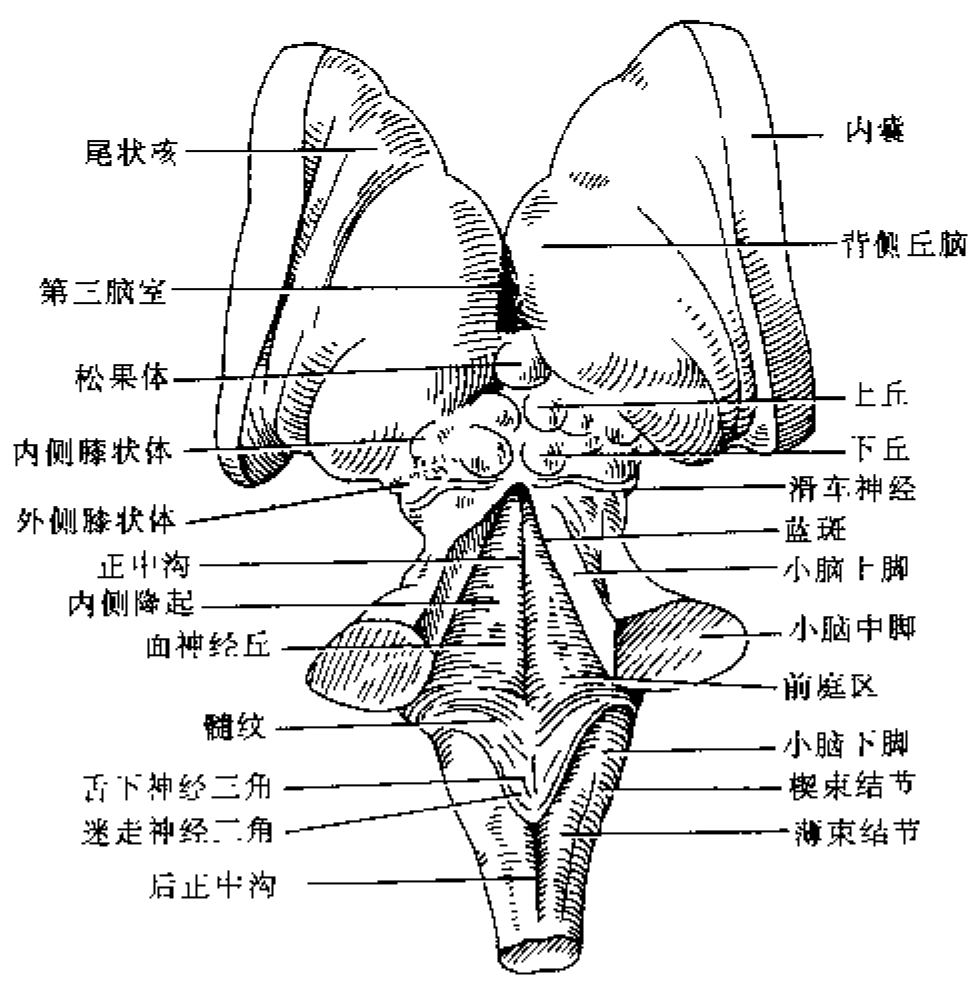


图 1-10　脑干的背面

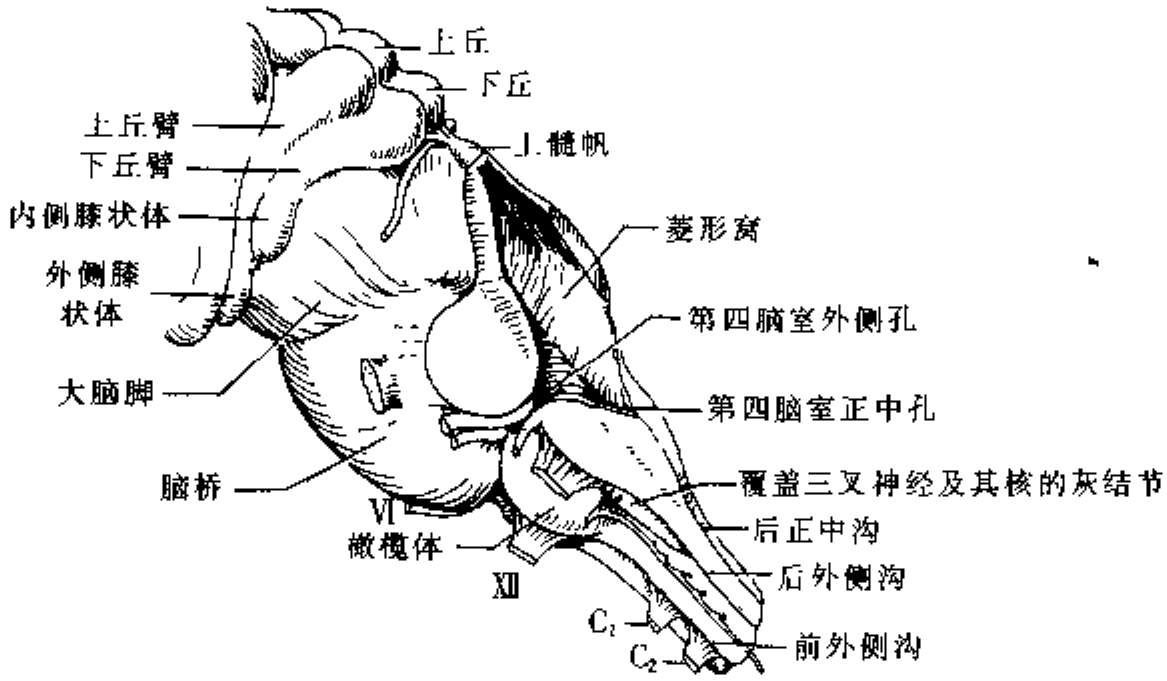


图 1-11 脑干的侧面

延髓是脊髓向上的延续，腹侧面正中沟两侧是锥体，它是由下行的锥体束纤维组成，其中大部分纤维在锥体下方交叉至对侧，构成锥体交叉。锥体外侧的卵圆形隆起是橄榄，内有下橄榄核，锥体和橄榄间隔有前外侧沟，舌下神经根由此沟出脑。在延髓的侧面、橄榄的背方，可见自上而下依次排列的舌咽、迷走和副神经。延髓的背面，下部形似脊髓，上部中央管开放为第四脑室，构成菱形窝的下部。在延髓背面的下部，脊髓后索中的薄束和楔束向上延伸，分别延续为膨大的薄束结节和楔束结节，其深面有薄束核和楔束核。在楔束结节的外上方，稍隆起处为小脑下脚，由进入小脑的纤维组成。

二、内 部 结 构

脑干和脊髓在外形和内部结构上，既相互延续，又有所变化，脑干的灰质已不再连续和集中，而是分散为若干灰质团块，称为脑干核团。脑干的白质分布于灰质间，有许多传导束在脑干各部周边或中缝向上、向下行走。脑干的网状结构在脑干内占有较广的部分。

（一）脑干的核团

脑干核团依功能可分为两大类：脑神经核团和中继核团，脑神经核团发出根丝组成相应的脑神经，而中继核团则是脊髓与脑或脑各部位之间灰质核团相互联系的中转站(图 1-12)。

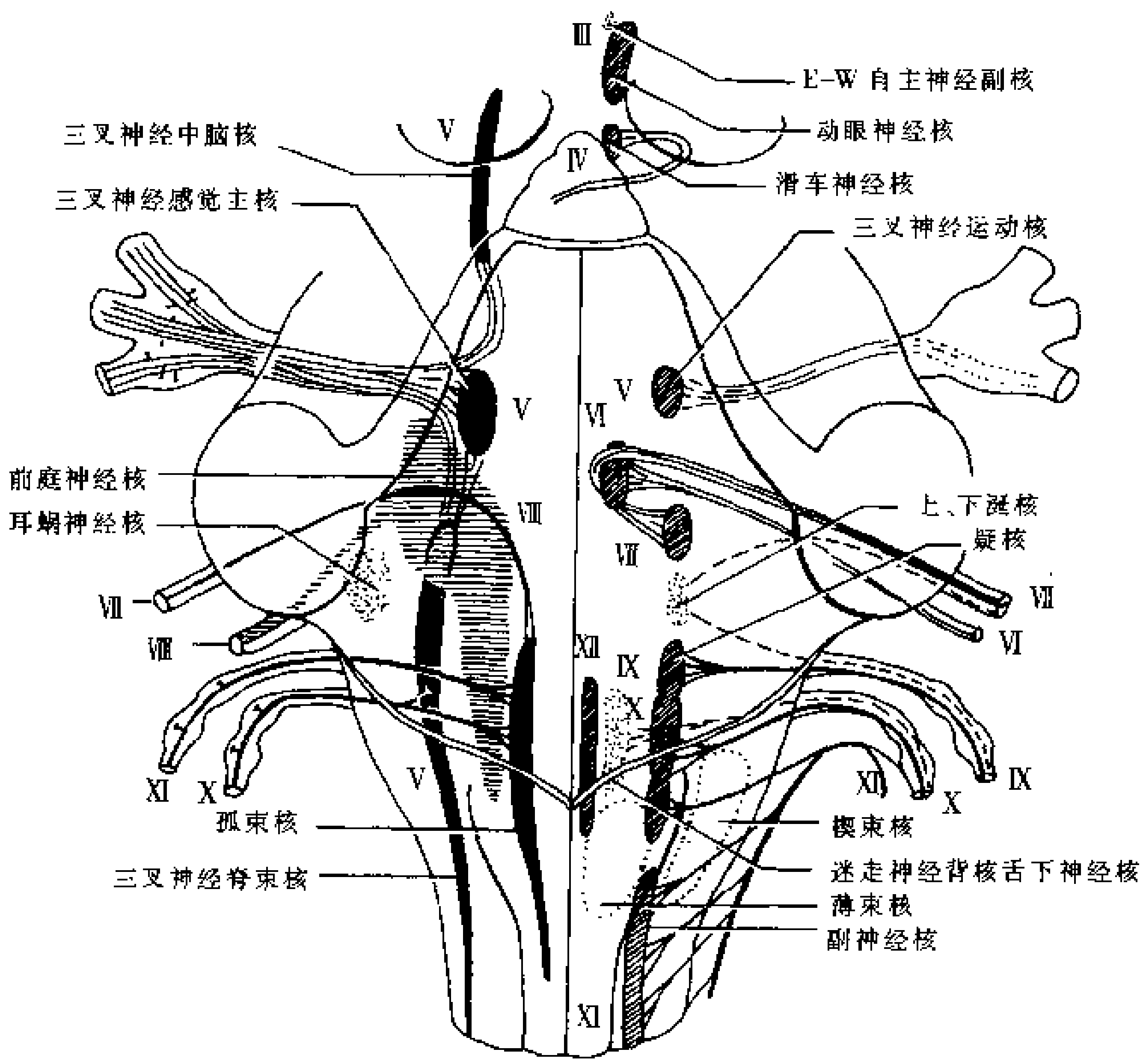


图 1-12　脑干脑神经核后面观（左侧为感觉核，右侧为运动核）

1. 除嗅、视两对脑神经外，其余十对脑神经的核团都分布于脑干内。这些核团，根据其发出纤维的机能分为感觉性神经核团和运动性神经核团两类。每类又可依据其发出纤维的分布区域，分为躯体性的（分布于皮肤和随意肌）和内脏性的（分布于内脏平滑肌、黏膜、腺体）两种。

感觉——躯体感觉性核团：接收头面部皮肤、肌腱、关节、黏膜的刺激
　　　　内脏感觉性核团：接收内脏的刺激

运动——躯体运动性核团：支配头面、颈部随意肌运动
　　　　内脏运动性核团：支配内脏平滑肌运动和腺体分泌

由于脊髓中央管在脑干敞开为第四脑室，感觉和运动性神经核团的分布关系在脊髓为背、腹关系，在脑干则变为外、内侧关系。在第四脑室底以界沟为界，界沟内侧为运动性核团区，界沟外侧为感觉性核团区，其中沿界沟两侧分布的分别为内脏运动和内脏感觉核团区，靠近中线的和菱形窝外侧角的部分，分别为躯体运动和躯体感觉核团区。

脑干内机能相同的核团，多排成一列，上下延续为断续的细胞柱，脑干脑神经核团与相应的脑神经密切联系，其联系及功能见表 1-1。

表 1-1 脑干脑神经核团与脑神经间的对应关系

机能柱		躯体运动柱	特殊内脏运动柱	一般内脏运动柱		内脏感觉柱（一般和特殊）	一般躯体感觉柱	特殊躯体感觉柱	
位置		在中线两侧	在躯体运动柱的腹外侧	在躯体运动柱的背外方	界沟	在一般内脏运动柱背外方	在内脏感觉柱腹外侧	在最外侧（前庭区深方）	
核团及其所在部位 中脑	上丘	动眼神经核（Ⅲ）		动眼神经副核（Ⅲ）			三叉神经中脑核（Ⅴ）		
	下丘	滑车神经核（Ⅳ）							
脑桥	中部		三叉神经运动核（Ⅴ）				三叉神经脑桥核（Ⅴ）		
	中下部	展神经核（Ⅵ）	面神经核（Ⅶ）	上泌涎核（Ⅶ）		孤束核（Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ）	三叉神经脊束核（Ⅴ、Ⅸ、Ⅹ）	前庭神经核（Ⅷ）	蜗神经核（Ⅷ）
延核	橄榄上部		疑核（Ⅸ、Ⅹ、Ⅺ）	下泌涎核（Ⅸ）					
	橄榄中部	舌下神经核（Ⅻ）		迷走神经背核（Ⅹ）					
	内侧丘系交叉								
	锥体交叉		副神经核（Ⅻ）	（Ⅺ）					
功能		1. 展、滑车、动眼神经核支配眼球外肌 2. 舌下神经核支配舌肌	1. 三叉神经运动核支配咀嚼肌 2. 面神经核支配面肌 3. 疑核支配咽喉肌 4. 副神经核支配胸锁乳突肌和斜方肌	1. 动眼神经副核支配睫状肌和瞳孔括约肌 2. 上泌涎核控制泪腺、舌下腺、下颌下腺的分泌活动 3. 下泌涎核控制腮腺的分泌活动 4. 迷走神经背核控制大部分胸腹腔脏器的活动	沟	1. 核的上部接受来自味蕾的特殊内脏感觉冲动 2. 其余大部接受胸腹腔脏器的一般内脏感觉冲动	1. 三叉神经中脑核接受咀嚼肌、面肌和牙齿的本体感觉冲动 2. 三叉神经脑桥核和脊束核接受颜面、口腔和鼻腔等处的一般感觉冲动	1. 前庭神经核接受球囊斑、椭圆囊斑、壶腹嵴的平衡觉冲动 2. 蜗神经核接受内耳螺旋器的听觉冲动	

2. 脑干的中继核主要有：

薄束核、楔束核——位于延髓锥体交叉部背面深方，中继脊髓上行的薄束、楔束，发出纤维组成内侧丘系。

橄榄核——位于延髓橄榄部深方，呈多褶袋样排列，发出橄榄小脑束越过中线，成为小脑下脚的主要成分。传入纤维传导来自中脑红核、中脑水管周围灰质块、网状结构和纹状体的冲动。

脑桥核——位于脑桥基底之中，散在横行纤维之间，中继大脑发出的皮质脑桥纤维，发出纤维组成脑桥臂入小脑。

下丘核——位于中脑下丘深处，为皮层下听反射中枢。

上丘核——位于中脑上丘深处，为皮层下视反射中枢。

红核、黑质——在中脑的大脑脚底和被盖部之间，属锥体外系。

（二）脑干的传导束

1. 锥体束　为起源于大脑皮质的下行传导束，纤维经大脑脚底、脑桥基底到延髓锥体。锥体束分为皮质核束和皮质脊髓束两部分，皮质核束在下行过程中依次止于脑干各阶段双侧的脑神经躯体运动核团，只有面神经核下半和舌下神经核例外，只接受对侧皮质核束的支配。故一侧皮质核束的损伤只出现舌下神经核和面神经核的下半部失去高级中枢控制的瘫痪，其他神经核的功能并不受影响。

皮质脊髓束一直走到锥体下方，大部分纤维交叉，形成锥体交叉，在脊髓侧索下行，并陆续止于脊髓各节段的前角细胞。

2. 内侧丘系　起于薄束核、楔束核，发出后立即越至对侧上行，走在锥体束背方，达丘脑，传导躯干、四肢的深感觉。

3. 脊髓丘系　即脊髓丘脑束向脑干延伸的部分，在脑干周边行走，直达丘脑，传导痛、温觉。

4. 三叉丘系　由三叉神经感觉主核和脊束核发出的纤维，越至对侧组成，在脑干中一直与脊髓丘系相伴上行至丘脑。传导面部浅感觉。

5. 外侧丘系　起于耳蜗神经核，纤维在脑桥阶段大部分越至对侧上行，组成外侧丘系，小部分在同侧上行，加入本侧外侧丘系，传导听觉。

（三）脑干的网状结构

网状结构遍及整个脑干被盖部，其神经元群及其轴突充斥于脑神经核和橄榄核间的间隙，以及上行纤维束和下行纤维束之间。网状结构神经元接受来自脊髓、脑神经核、大脑和小脑的传入冲动，并发出冲动至这些结构，其功能主要有：

1. 构成生命中枢　如：延髓网状结构内有呼吸中枢、心跳调节中枢、血管运动中枢等。

2. 媒介各种反射　构成反射弧的中间神经元。

3. 上行激活系统　自延髓上行，经桥脑、中脑到间脑底部，它接受上行感觉传导束的侧支，发出轴突，经多次神经元交替，到大脑皮质，不断发放冲动以维持大脑的觉醒作用。如果该部位受损害，可导致昏迷。

4. 网状结构内还有下行调节系统　调节身体的肌张力，以保证人体站立、行走，保持身体平衡。

三、脑干的血液供应

脑干主要接受椎——基底动脉系统的血液供应（图 1-13、14）。

（一）延髓和脑桥的动脉供应

1. 脊髓前动脉和椎动脉的延髓支供应延髓内侧部的结构，包括锥体、锥体交叉、内侧纵束、顶盖脊髓束、舌下神经核、弧束、弧束核及迷走背核。

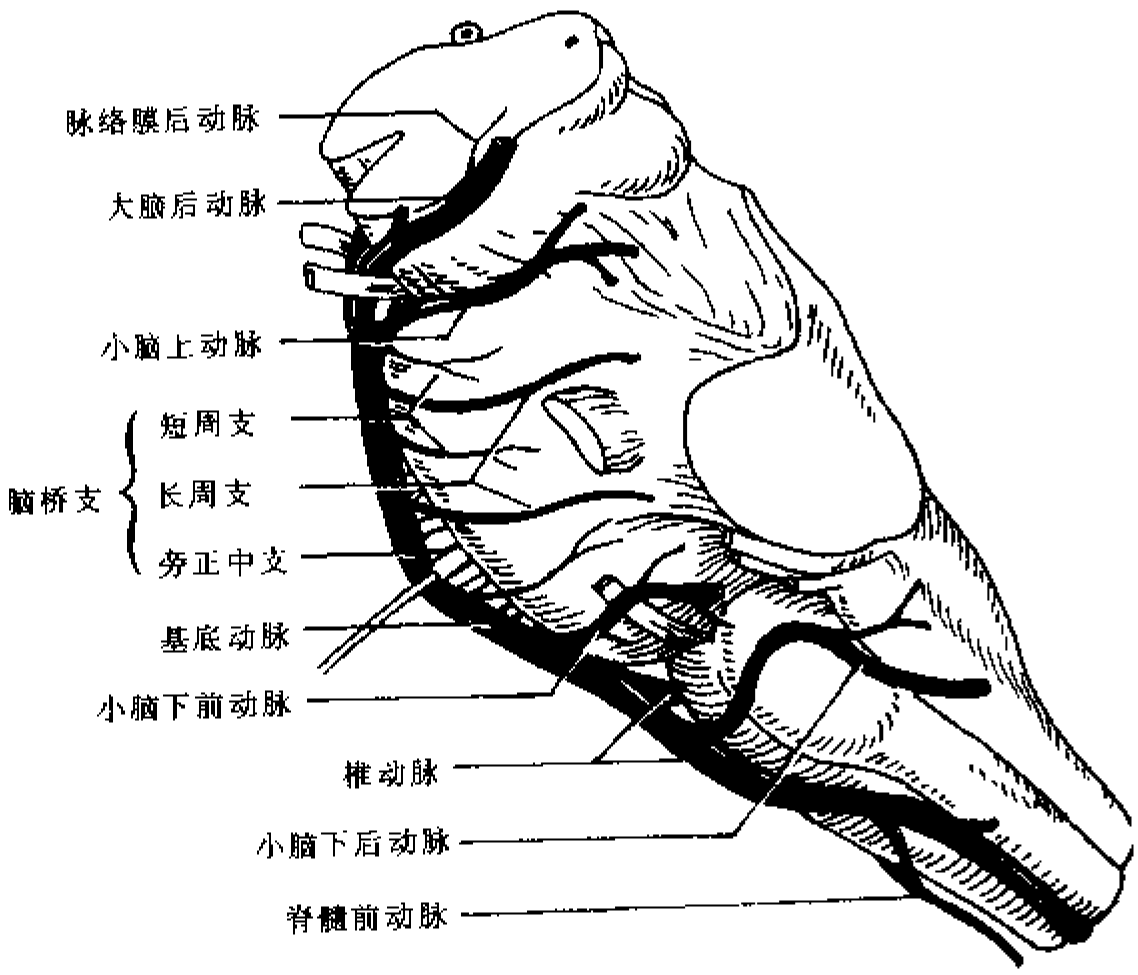


图1-13 脑干的血液供应（侧面观）

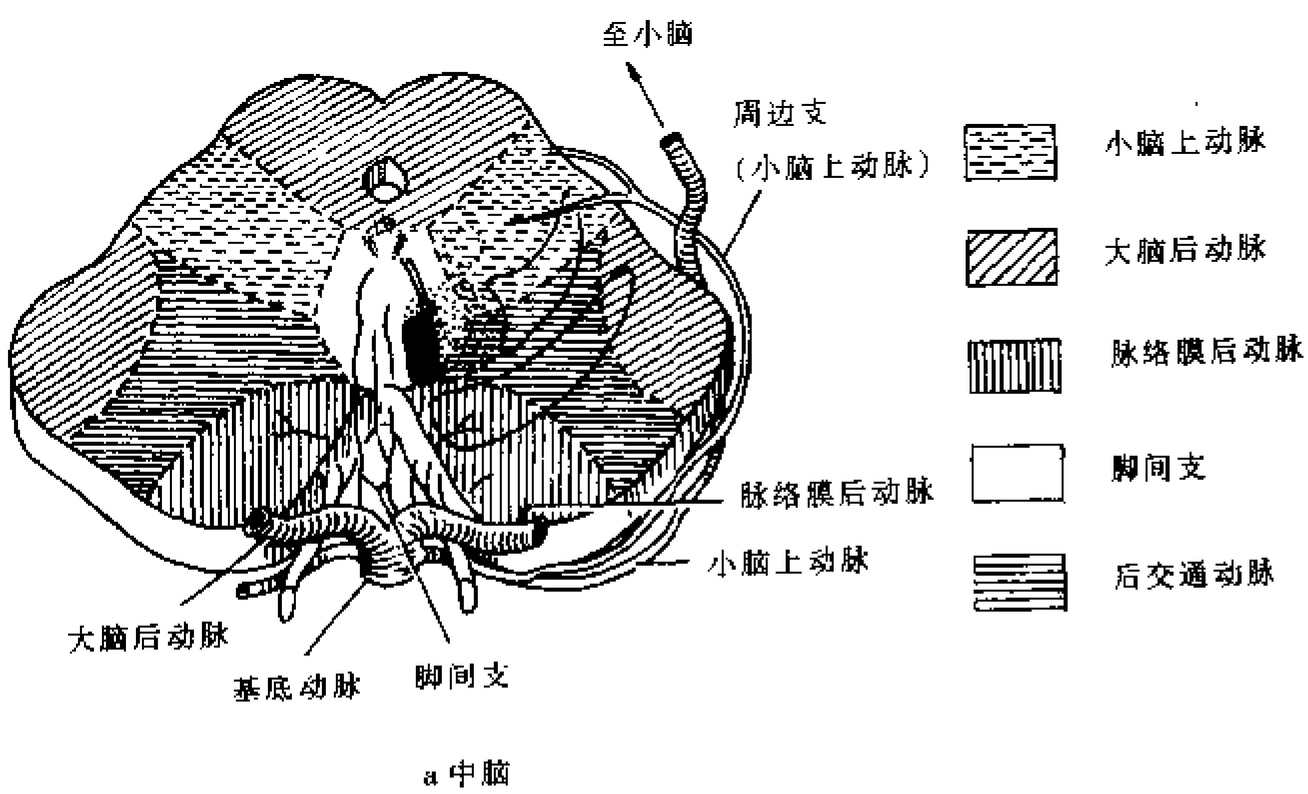
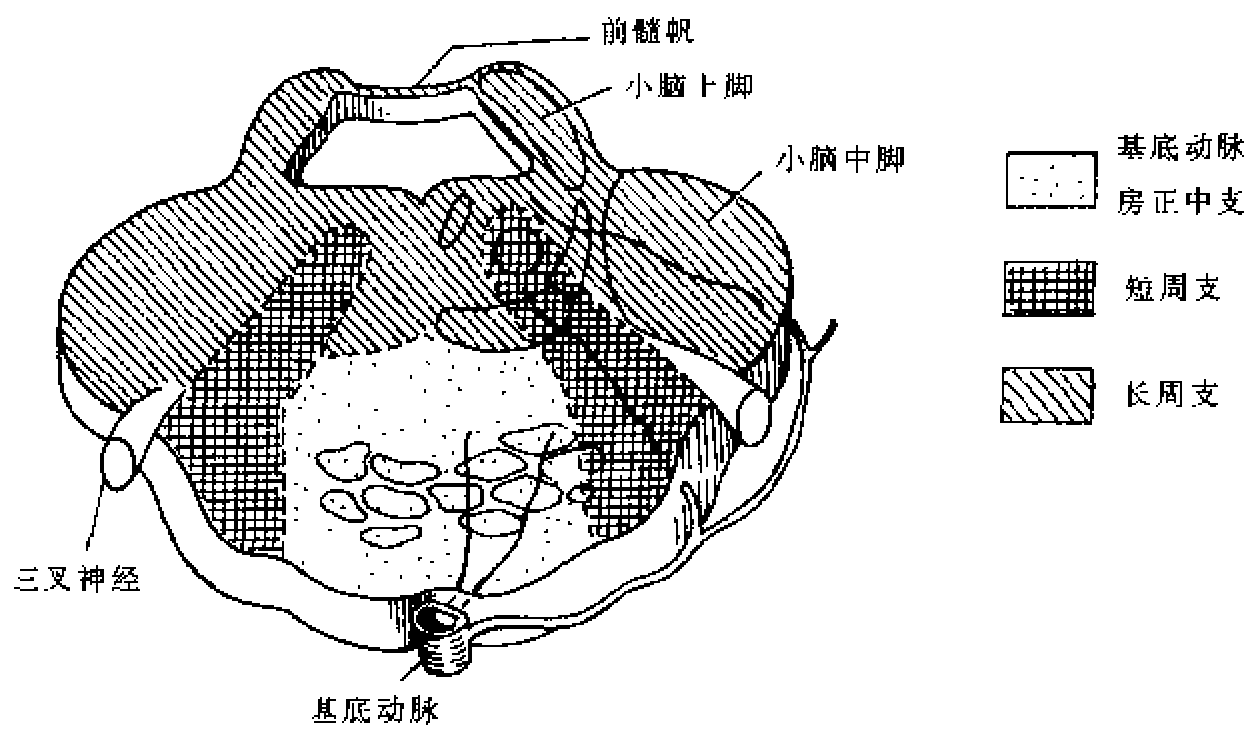
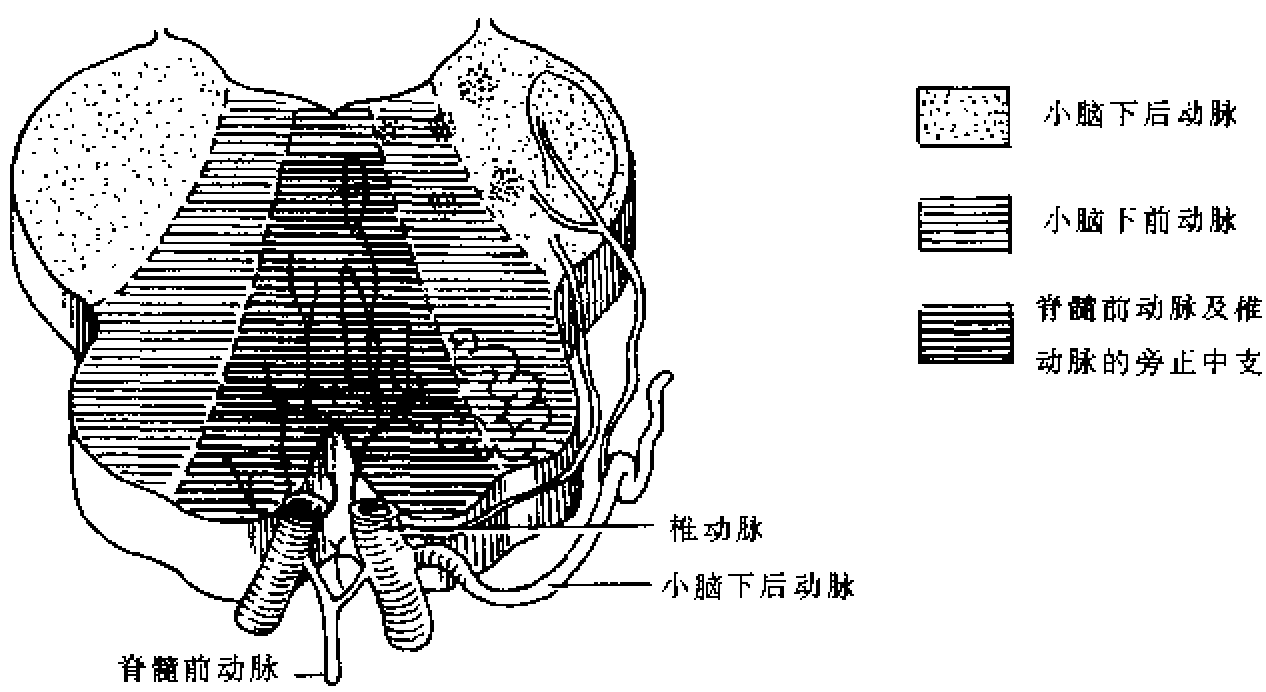


图1-14 脑干血液供应区域



b 脑桥



c 延髓

图 1-14（续）　脑干血液供应区域

2. 小脑下后动脉供应橄榄后区，包括脊髓丘系、三叉神经脊髓束、疑核、绳状体、三叉丘系、前庭外侧核等。

3. 脊髓后动脉供应薄束、楔束及其核团。

4. 基底动脉的桥支可分为三组，第一组：旁中央动脉，供应脑桥内侧部结构，包括脑桥核、锥体束；第二组：短旋动脉，供应脑桥前外侧面的一个楔形区，包括桥臂、三叉、面神经核及其纤维；第三组：长旋动脉，供应被盖区的大部分，包括三叉、展、面、前庭蜗神经等神经核，内侧丘系，脊髓丘系，绳状体，脑桥臂，网状结构。

（二）中脑的动脉供应

第一组：旁中央动脉，来自后交通动脉、基底动脉分杈处和大脑后动脉的近端，供应

动眼神经核、滑车神经核、红核及脚底内侧部。

第二组：短旋动脉，来自脚间丛、大脑后及小脑上动脉，供应脚底的中部和外侧部、黑质及被盖的外侧部。

第三组：长旋动脉，来自大脑后动脉，主要供应上、下丘。

（李 伟）

第五节 小脑及其血液循环

一、外 形

小脑和脑干占据颅后窝，颅后窝的顶部为小脑幕，它将小脑与大脑分开。脑干的每一部分都通过一对脚与小脑相连，在中脑水平为小脑上脚，又称结合臂，桥脑水平为小脑中脚或桥臂，延髓水平为小脑下脚或绳状体（图 1-15、16）。

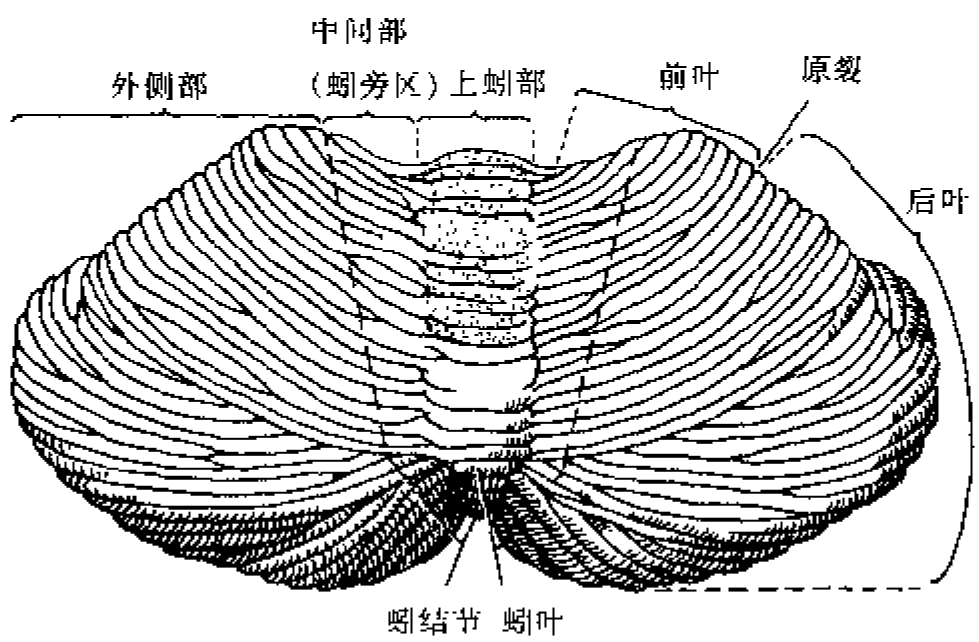


图 1-15 小脑（背面观）

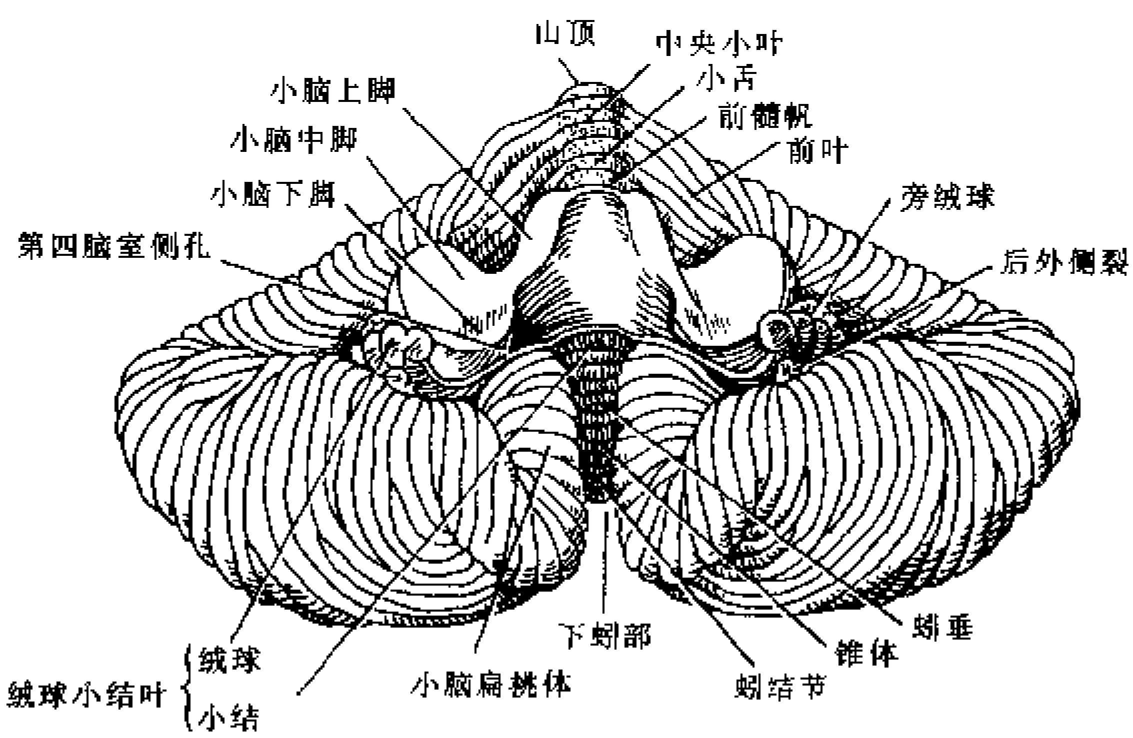


图 1-16 小脑（腹面观）

小脑上面平坦，下面中间部凹陷，容纳延髓。小脑的中间部缩窄，卷曲如环，称小脑蚓部，两侧部庞大，称小脑半球。小脑蚓部上端称为小舌，其下端邻接脑室，称为小结。小结的皮质向两侧延伸成富有特征的亚区，称为绒球，邻接小结的是蚓垂和蚓锥体。蚓垂两旁的小脑半球部分，外形上比较膨出，称为小脑扁桃体，它的位置靠近枕骨大孔，当颅压增高时，小脑扁桃体可嵌入枕骨大孔形成小脑扁桃体疝，压迫延髓，危及生命。

根据小脑的进化、传入纤维的联系和机能，将小脑分为三个主要部分。

（一）古小脑（绒球小结叶）

代表小脑最古老的部分，它由绒球和蚓小结组成，古小脑与前庭系统密切相关。

（二）旧小脑

由原裂以前的前叶组成，包括小舌、中央小叶、下蚓部的蚓垂和蚓锥体、旁绒球和小脑扁桃体。旧小脑主要接受来自脊髓小脑束的传入冲动。

（三）新小脑

由位于原裂和后外侧裂之间的小脑半球组成。它的发育与大脑皮质的进化和灵长类的直立姿势密切相关，从大脑运动皮质发出的精细运动由新小脑进行协调。

二、内 部 结 构

小脑皮质由分子层、普肯野细胞层和颗粒层三层组成，普肯野细胞是惟一能从小脑皮质传出冲动的神经元。

每侧小脑半球有四个核团：顶核、球状核、栓状核和齿状核。前三对核位于第四脑室顶部。顶核是种系上最古老的核团，接受古小脑的传入纤维，发出的纤维经小脑下脚到达前庭核。

球状核和栓状核位于顶核稍外侧，接受来自旧小脑蚓旁区的传入冲动，传出纤维经小脑上脚投射到对侧红核。

齿状核是最大的核团，位于小脑半球的中央，它是卷曲的灰质带，形似多褶的囊。只有哺乳动物才有齿状核。它接受整个新小脑的普肯野细胞和部分旧小脑皮质的冲动，其传出纤维通过小脑上脚交叉至对侧，终止于对侧的红核和丘脑腹外侧核。

小脑传入纤维的信息来自大脑皮质、脑干、脊髓，传入的冲动均终止于小脑皮质或者通过侧支终止于小脑核。

（一）小脑下脚的组成

1. 脊髓小脑后束　起自胸核，冲动主要来源于肌梭，被传递到小脑前后叶的蚓旁区。

2. 来自前庭神经及其核的纤维，终止于绒球小结、顶核。

3. 橄榄小脑束　起源于对侧的下橄榄核，弥散地终止于小脑皮质的普肯野细胞的树突。

4. 来源于楔外侧核的纤维加入脊髓小脑后束并与之伴行，这些纤维传递的冲动来自Clarke柱以上平面的延髓中部及上部。

5. 由脑干网状结构发出的纤维。

顶核延髓束或小脑延髓束将冲动经小脑下脚到达前庭核，再经前庭脊髓束和内侧纵束影响脊髓的活动。

（二）小脑中脚的组成

是由交叉的桥脑小脑纤维组成，到达除绒球小结叶外的小脑其余皮质。

（三）小脑上脚的组成

小脑上脚的传入纤维是脊髓小脑前束，其冲动止于旧小脑。其传出纤维起自齿状核、栓状核、球状核和顶核，这些纤维投射到对侧红核、丘脑的腹外侧核以及脑干网状结构。红核和网状结构分别发出红核脊髓束和网状脊髓束，小脑通过与红核和网状结构的联系间接调节脊髓活动。由于纤维经过两次交叉，从齿状核交叉到对侧红核，而红核脊髓束又交叉至对侧，因此小脑是对同侧的肢体活动产生影响。

三、小脑的血供

小脑由来自椎动脉和基底动脉的小脑上、下前、下后动脉供应（图 1-17、18）。

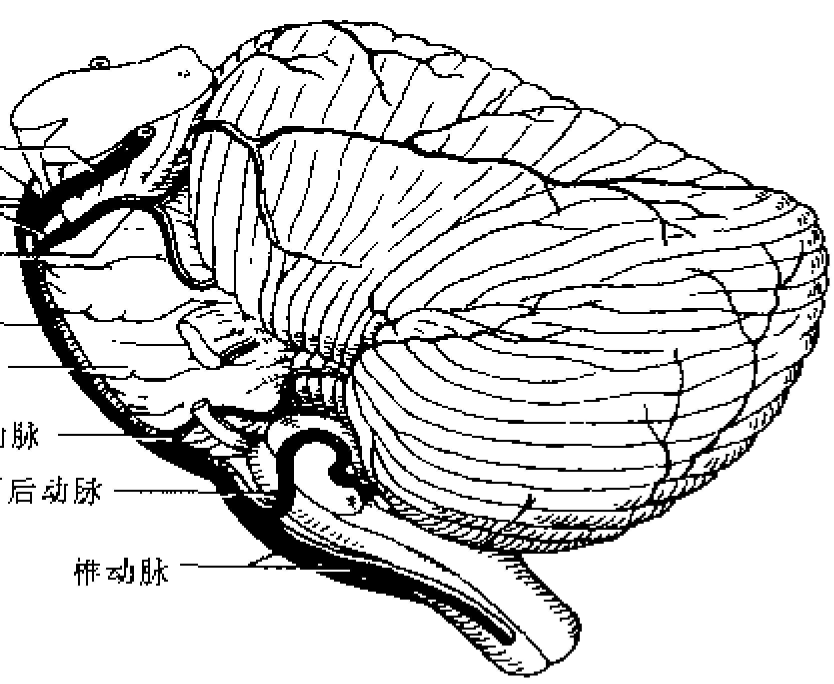


图 1-17 小脑的血供（侧面观）

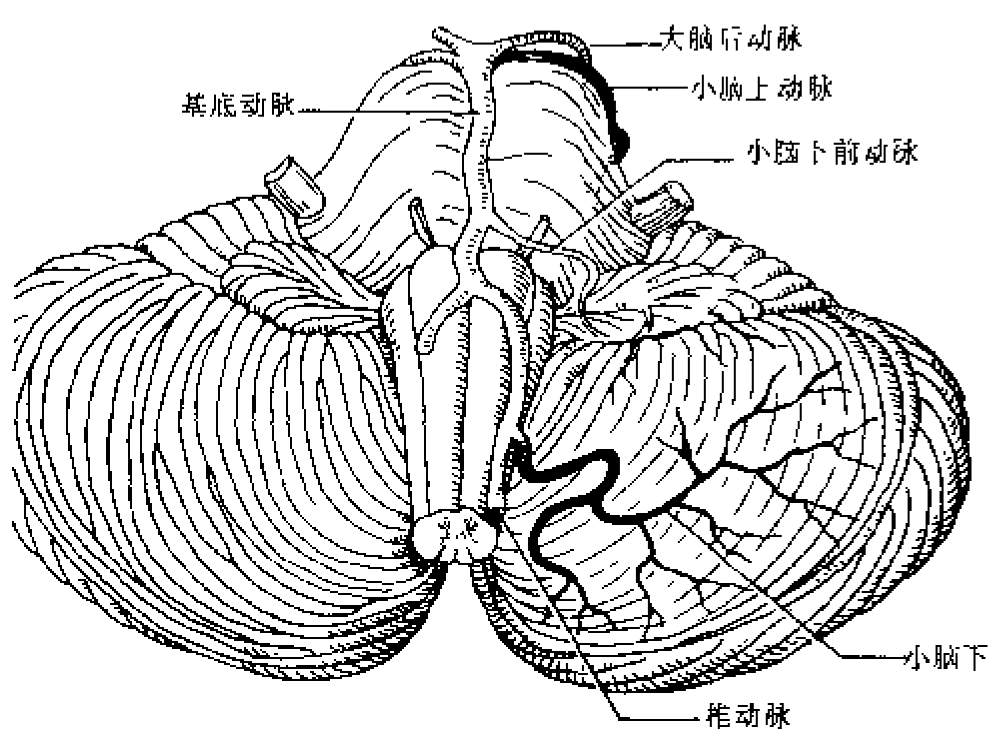


图 1-18 小脑的血供（下面观）

小脑上动脉：由基底动脉发出，供应中脑顶盖、小脑上脚、小脑核、小脑蚓部腹侧、蚓旁区、双侧小脑半球前部、腹前部。

小脑下前动脉：由基底动脉发出，供应绒球及相邻的小脑皮质和白质；供应内耳的内

听动脉有时从此动脉发出，也可从基底动脉发出。

小脑下后动脉：由椎动脉发出，供应脊髓背外侧及小脑核团的后部、下蚓部、小脑半球后部的白质、皮质，包括扁桃体。

三条动脉通过吻合支连接，其分支不像大脑动脉的分支，在沟内形成襻曲，而是越过小脑脑回表面，发出细小的分支，进入每一条脑沟。因此，有裂孔疝时，易压迫血管形成栓塞。

（李　伟）

第六节　脊髓及其血液供应

一、脊髓的位置和形态

脊髓位于椎管内，呈圆柱形，前后稍扁，它与脊柱的弯曲一致。上端在枕骨大孔水平与延髓相连接，下端平第1腰椎下缘，长约45厘米。脊髓末端逐渐变细，称脊髓圆锥，自脊髓圆锥向下延伸为细长的终丝，它的下端穿过第2骶椎水平的硬脊膜囊盲端，附着于第2尾骨体背面（图1-19），具有固定脊髓的功能，使之不能自由活动。

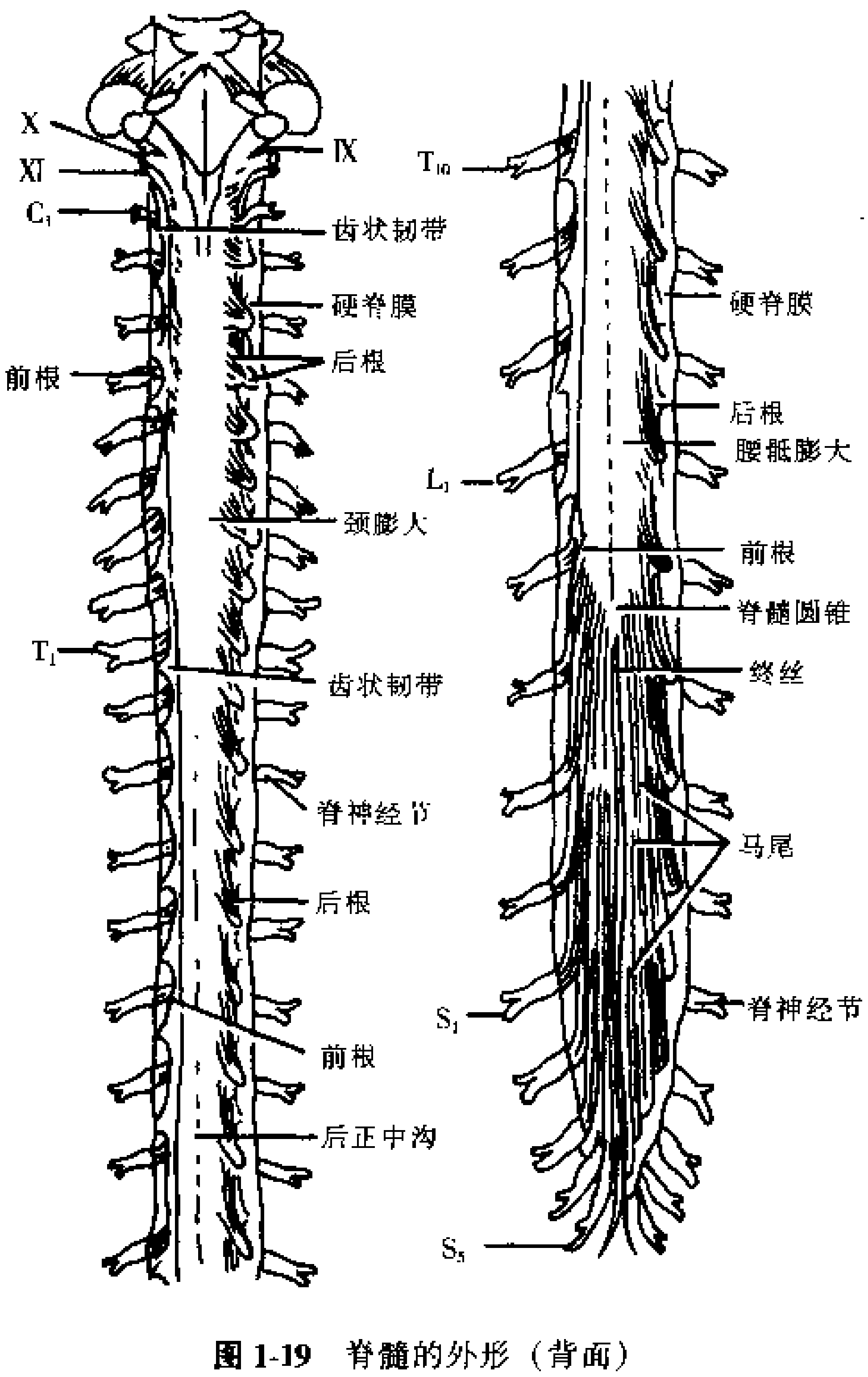


图1-19　脊髓的外形（背面）

在胚胎3个月之前，脊髓与脊柱等长，从第4个月开始，脊椎增长速度加快，脊髓逐渐较脊椎短，胚胎的第5个月时，脊髓末端达骶骨上缘。在新生儿时，脊髓下端平齐第3腰椎，成人则平齐第1腰椎。偶有解剖变异，其下端可高达第12胸椎，或低至第3腰椎（图1-20）。一般女性脊髓下端稍低，腰、骶、尾部的神经根在未出相应的椎间孔前，有一长段在椎管内通行，它们围绕终丝形成马尾。

脊髓的全长粗细不等，有两个膨大部：颈膨大，是上肢诸神经的出入处所形成的，相当于C_4至T_1节段，在C_7最宽；下肢诸神经在腰部出入处也形成膨大，叫腰骶膨大，相当于L_1至S_1节段，以L_4处最宽。

脊髓共有31节，与脊神经一致，即：8个颈节，12个胸节，5个腰节，5个骶节和1个尾节。由于脊髓和脊柱的长度不等，所以脊髓的节段与脊柱的节段并不完全对应。在成人，一般粗略的推算方法是：上颈髓（$C_{1\sim4}$）大致与同序数椎骨相对应；下颈髓（$C_{5\sim8}$）和上胸髓（$T_{1\sim4}$）与同序数椎骨的上一节椎体平对，如第7颈髓平对第6颈椎体；中胸部的脊髓约与同序数椎骨的上两节椎体平对；下胸部的脊髓节段约与同序数椎骨的上三节椎体平对；腰髓约平对第10至第12胸椎范围内；骶髓和尾髓约平对第1腰椎。

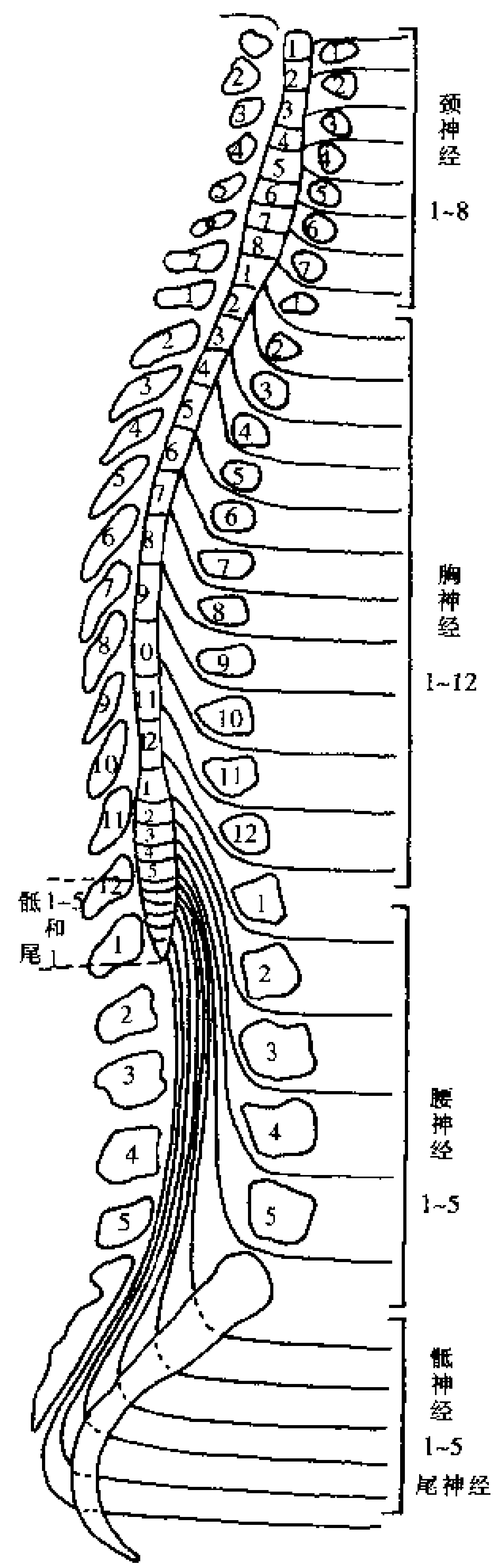


图1-20　脊髓节与椎骨的相应位置关系

脊髓表面借前后两条纵沟分为对称的两半，前面的前正中裂较深，裂内有脊髓前动脉经过，后面的后正中沟较浅。此外还有两对外侧沟，即前外侧沟和后外侧沟。前根自前外侧沟穿出，由运动神经纤维组成；后根经后外侧沟进入脊髓，每条后根在与前根会合前，有膨大的脊神经节。

与脑膜相应，脊膜也有3层。外层为硬脊膜，是硬脑膜在椎管内的延续，硬脊膜的外面有松弛的脂肪组织，在S_2水平，硬脊膜形成盲端；中层为蛛网膜，该膜内面为充满脑脊液的间隙，为脊髓的蛛网膜下腔；最内层为一层富有血管的薄膜，称软脊膜。在脊髓的两侧，软脊膜形成多个三角形的突起，为齿状韧带，其尖端附着于硬脊膜的内面，具有固定脊髓的作用。

二、脊髓的内部结构

脊髓的各节段中，内部结构的特点虽不尽相同，但总的特征是一致的。在脊髓的横切面上，中央管的周围是“H”形的灰质，它主要是神经细胞体和纵横交织的神经纤维。灰质的外面是白质，主要是纵横排列的纤维束。每侧的灰质，前部扩大为前角，后部狭细为后角，在胸髓和上 2～3 节腰髓，前后角之间还有侧角。中央管前后的灰质称灰质联合，将两侧的灰质连接起来。前后角之间的外侧，灰、白质交织，成为网状结构，在颈髓特别显著。白质借脊髓的纵沟分为三个索。前正中裂与前外侧沟之间为前索，前后外侧沟之间为外侧索，后外侧沟与后正中沟之间为后索，在灰质联合内有纤维横越，称白质联合，是左、右侧的纤维在此交叉通过之处（图 1-21、22）。

（一）灰质

脊髓灰质内含有大量大小不等的多极神经元，其中大多数神经元的胞体在横切面上组合成群，在纵切面上每群细胞纵贯成柱，每群细胞体叫做一个神经核，一个神经核内的细胞一般具有相似的形态特征，其轴突有共同的终止点，功能性质是相同的。

在前角中有成群排列的大型前角运动神经元，分为两种：α 运动神经元——发出纤维经前根和脊神经支配肌梭外的肌纤维，引起骨骼肌的收缩；γ 运动神经元——发出纤维支配肌梭内的梭内肌纤维，调节肌纤维的张力，在保持肌张力上起主要作用。前角运动细胞

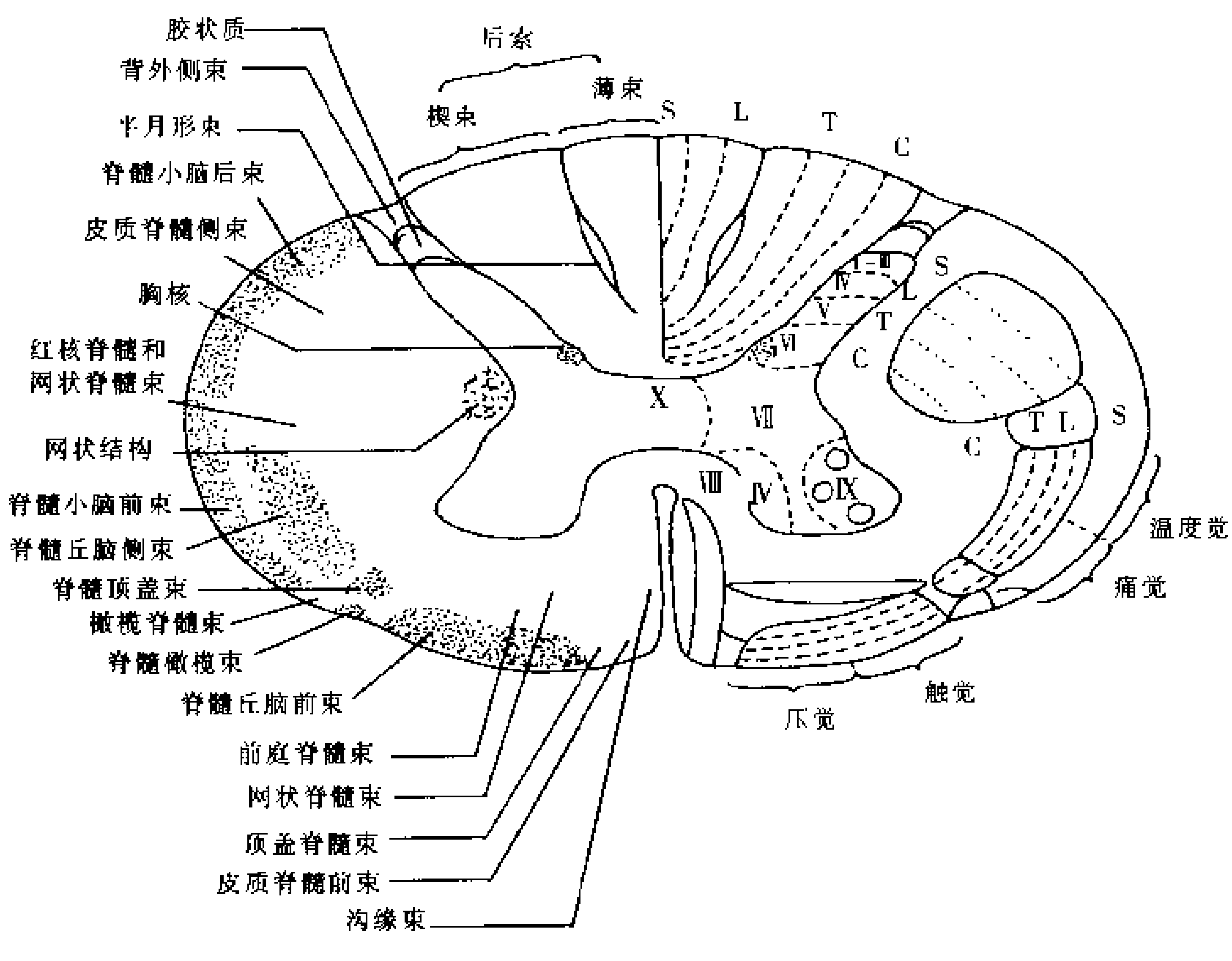


图 1-21　脊髓横切面，显示上行和下行传导路的局部解剖及其纤维的躯体定位顺序

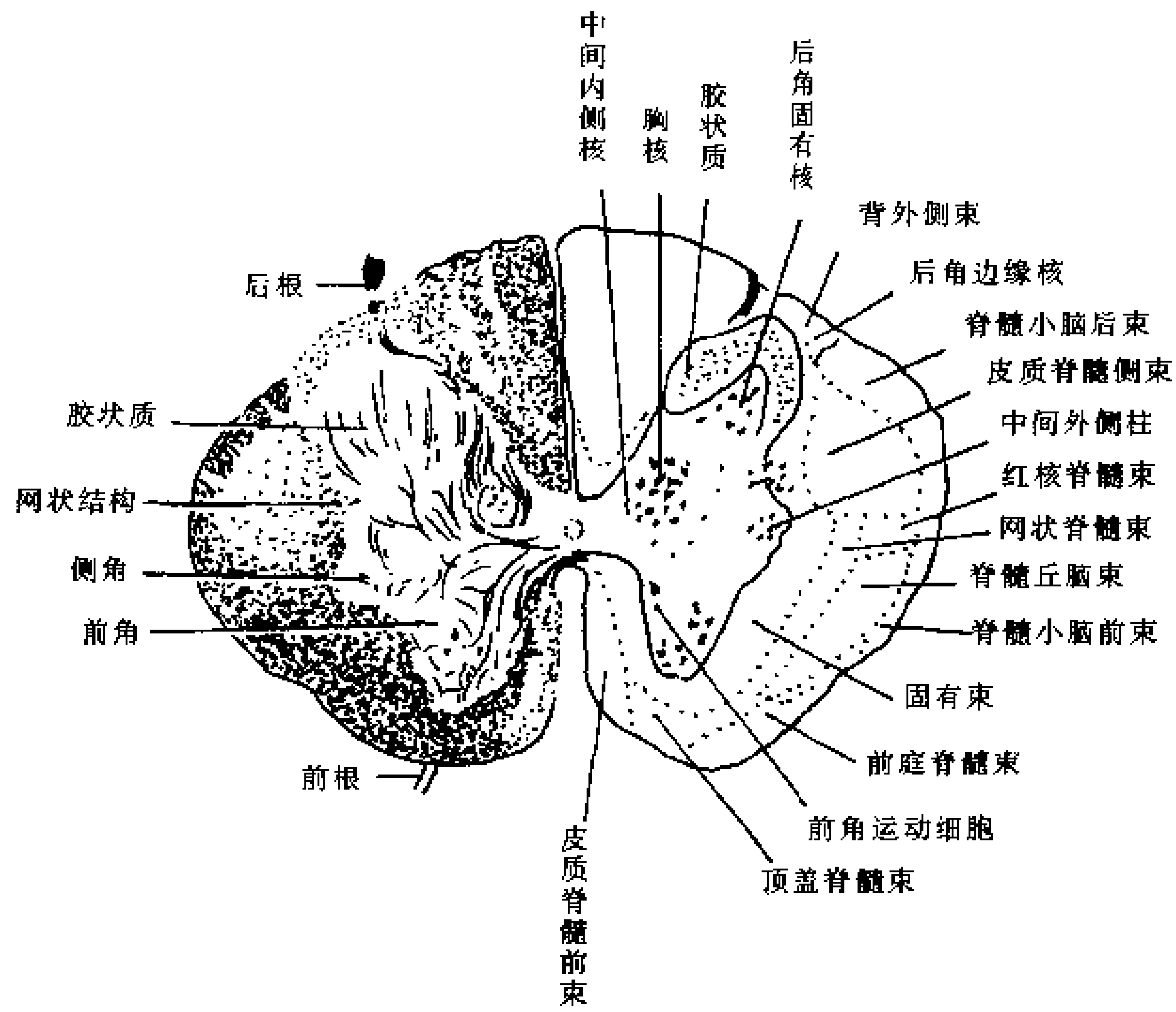


图 1-22 新生儿脊髓胸部横切面

所执行的各种功能，是在脊髓和脑的各级中枢控制下完成的，当前角运动细胞的胞体受损或轴突被阻断时，它所支配的肌肉失去随意的或反射的活动，肌张力低下，肌肉萎缩，为弛缓性瘫痪。前角运动细胞分为内、外两群：内侧群支配颈部、躯干的固有肌，见于脊髓的全长，外侧群见于颈膨大和腰骶膨大节段，支配上、下肢肌。

侧角的细胞为中小型，见于胸髓和上 2～3 腰节，是交感神经的节前神经元胞体，其轴突经前根、白交通支人交感干。在 S_{2-4} 节中，虽无侧角，但在前角基部相当于侧角位置的神经元，被认为是骶部副交感的节前细胞，称为骶副交感核，发出的纤维组成盆内脏神经。

在后角尖部有贯穿脊髓全长的胶状质，由小型细胞组成，接受后根的薄髓和无髓纤维，发出短的节段内或节段间纤维，行于胶状质背外方的背外侧束中，最后仍进入胶状质。胶状质腹侧，大、中型细胞较多，称后角固有核，它们发出的纤维，有的是联络脊髓的不同节段，有的是进入白质形成纤维束，在后角基部有边界明确的一团大型细胞为胸核，见于 C_8 到 L_2 节段。

（二）白质

脊髓白质由神经纤维组成，被灰质的前、后角及前、后根分隔成前索、后索及侧索。

1. 前索　位于前正中裂和前前外侧沟之间，在前索下降的纤维束有：皮质脊髓前束，由未交叉的锥体束纤维组成，位于前正中裂的两侧，来自大脑皮质运动区，终止于对侧前角细胞；到上胸段水平，所有纤维都已交叉，在胸脊髓以下就不再有此束存在。前庭脊髓束，位于腹侧边缘，纤维起自同侧前庭外侧核，至腰骶髓的前角细胞，提高同侧肢体的伸肌张力。顶盖脊髓束，位于前庭脊髓束的内侧，纤维起自对侧中脑上丘，在中脑交叉至本

侧下降，完成视觉和听觉引起的反射活动。网状脊髓束，起自延髓与中脑的网状结构，下行于脊髓的前索和外侧索的沟缘区，影响肢体的肌张力和运动。内侧纵束，发自前庭神经核群，位于前正中裂两侧，执行转眼、转头的协调运动和眼肌的前庭反射（如眼球震颤）。在前索上行的纤维束有脊髓丘脑前束，位于前索边缘，起源于对侧后角神经元、经白质前连合交叉后上行，达丘脑，传导肢体的温、痛、触压觉的冲动。

2. 后索　在后外侧沟和后正中沟之间，上行纤维束有薄束，位于后正中沟的两侧，系来自下肢与下胸段本体感觉纤维组成，终止于延髓的薄束核。楔束在薄束的外侧，来自上胸、上肢与颈部本体感觉纤维，终止于延髓的楔束核。在后索下降的纤维束有束间束，具有节间联系的作用。

3. 侧索　位于前外侧沟和后外侧沟之间。在侧索下行的纤维束有：皮质脊髓侧束，起于对侧大脑皮质中央前回的锥体细胞，在延髓交叉，交叉后下行终止于前角；纤维排列顺序，由内向外依次为：颈、胸、腰、骶。红核脊髓束位于皮质脊髓侧束的前方，起自对侧红核，交叉后下行终止于前角，调节伸肌和屈肌神经元，此外下行的纤维还有橄榄脊髓束，位于前根外侧，起始于延髓的橄榄下核，终止于颈髓的前角。在侧索上行的纤维有脊髓小脑前束、脊髓小脑后束、脊髓丘脑侧束。脊髓小脑前束在脊髓小脑后束的前方，起自同侧和对侧的后角细胞，经小脑上角入小脑蚓部，传导来自下肢腱器官的冲动。脊髓小脑后束位于侧索的后外侧缘，起自胸核，在同侧上行经小脑下脚入小脑、传导来自下肢和躯干下部肌梭、腱器官和皮肤的触压感受器的冲动。脊髓丘脑侧束，起自脊髓后角细胞，传导躯体的温、痛和触压觉冲动，在白质前联合交叉后上行，止于丘脑，束内纤维呈层状排列，自内向外依次为颈、胸、腰、骶。

脊髓在结构和功能上比脑较为原始，脊髓通过脊神经所完成的许多复杂功能，是在脑的各级中枢控制和调节下，通过上、下行纤维束来完成的。

脊髓的主要功能为：感觉的传导、运动的传导、躯体营养、支配内脏活动及反射活动。

三、脊髓的血供

脊髓的动脉血供有3个来源（图1-23）。

脊髓前动脉　起自两侧椎动脉，在延髓的腹侧合并为一支，沿着脊髓的前正中裂下行，供应脊髓的全长。在前正中裂内，它发出分支，供应脊髓两侧灰质的前半部、中央管周围、灰质后角的前半部、白质前索、前连合。

脊髓后动脉　左、右各一根，起自两侧椎动脉，行走于脊髓的后外侧，供应后索及后角尖部。

根动脉　在脊髓前、后动脉下行过程中，分别接受来自椎动脉的颈部分支、经过椎间孔的甲状腺下动脉分支，行至胸椎、腰椎、骶椎各水平时，又分别接受来自肋间动脉、腰动脉、髂腰动脉和骶外侧动脉的分支。这些分支沿脊神经进入椎管，称为根动脉。每一根动脉进入椎间孔后即分为根前动脉和根后动脉，分别与脊髓前动脉和脊髓后动脉吻合，构成脊髓的冠状动脉环，大多数根动脉都比较细小，但在C_6、T_9、L_2三处的根动脉较大，血供充分，不但供应本节段，还可供应上、下邻多个节段。脊髓血供薄弱区为相邻两根动脉的交界处，即T_4和L_1易产生供血不足。

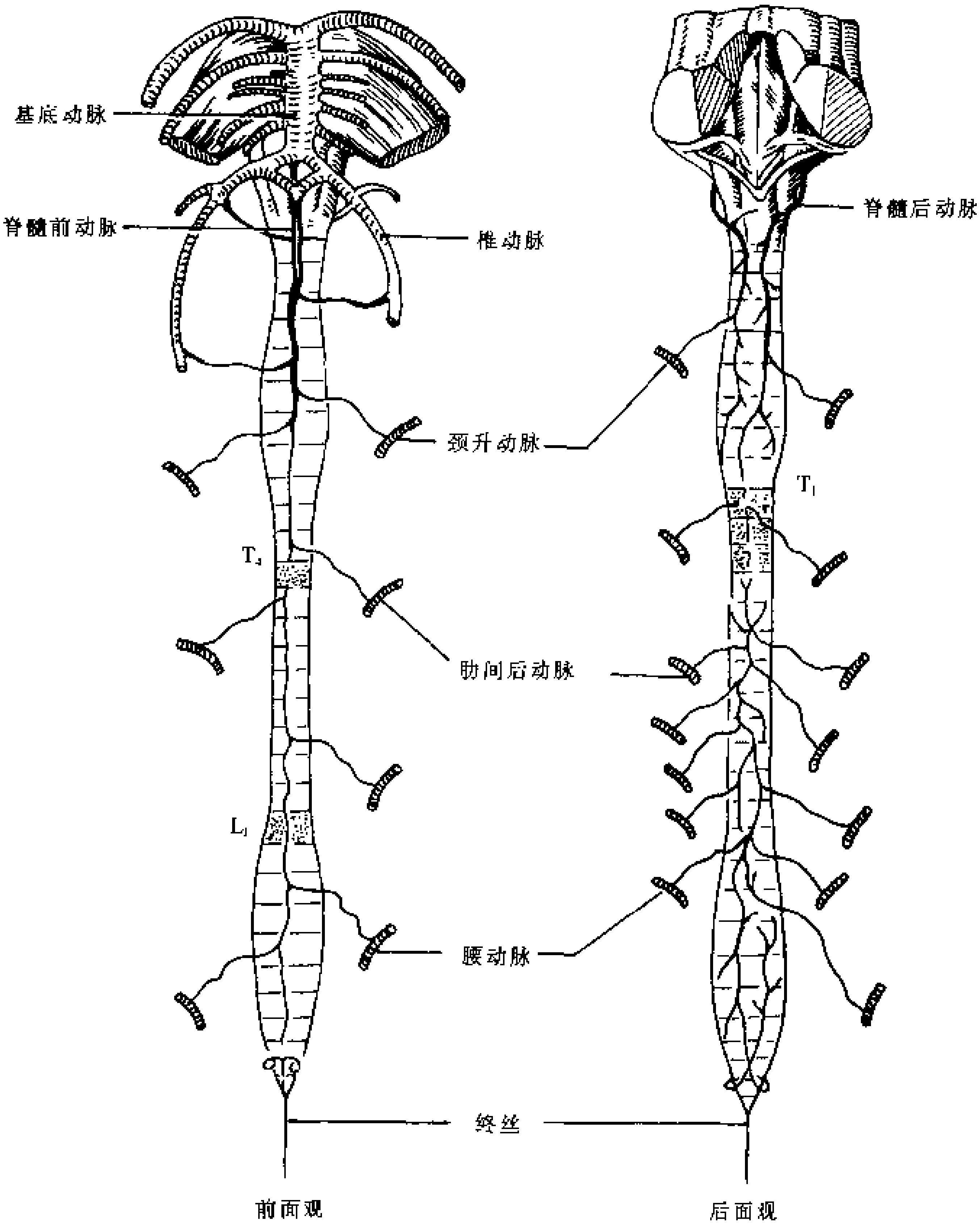


图 1-23 脊髓的动脉

四、脊髓的静脉回流

脊髓的静脉经前根和后根向外，并引流至巨大的脊髓脊椎静脉丛中，后者向上与延髓静脉相通，在胸段与奇静脉和上腔静脉相通，在腹部与下腔静脉、门静脉、盆静脉相通。由于椎静脉丛内压力低，没有瓣膜，其血流依躯干的活动而改变，举重、咳嗽等可引起血流方向改变，构成感染和肿瘤转移入颅的方便途径。

（李 伟）

第七节　脑部的静脉系统

脑部静脉和身体其他部位的静脉相比有以下特点：①脑静脉的管壁较薄，缺乏弹性，管腔较大；②深、浅两组静脉，先后回流入硬脑膜窦，最后汇入颈内静脉；③脑部静脉大多数不与动脉伴行，名称与动脉名称不相一致；④硬脑膜窦是由坚韧的硬脑膜围成的一系列管道，内衬有一层内皮细胞，是静脉血和脑脊液回流的必经之路；⑤浅静脉之间吻合较广泛，但深、浅静脉之间却吻合较少；⑥尽管脑静脉在主干没有静脉瓣，但在静脉注入窦口处有瓣膜装置，起调节血流的作用。

大脑的回流静脉有浅、深两组静脉，浅静脉收集大脑半球皮质和皮质下髓层的静脉血，深静脉收集大脑半球深部的髓层、间脑、基底节、内囊及脑室脉络丛等处的静脉血(图 1-24～26)。

（一）浅静脉

分前后两部分，前面由大脑上静脉分成的内侧静脉和背侧静脉以及大脑下静脉组成，后组包括大脑前、中和后静脉。

1. 背上静脉　引流大脑半球凸面背侧的血液，汇入上矢状窦，内上静脉引流大脑半球内侧面大部分的血液，也汇入上矢状窦。大脑下静脉引流大脑半球凸面下部，以及颞叶和枕叶外侧底部的血液，汇入横窦。

2. 大脑前静脉　引流眶叶、额叶内侧，以及胼胝体嘴侧的血液，汇入直窦。大脑中静脉分成浅、深两支，深静脉引流外侧沟内各脑回的血液，汇入基底静脉。浅静脉引流外侧沟周围脑回，以及额叶外侧凸面脑回的血液，汇入海绵窦。深浅静脉相互吻合，浅静脉与背上静脉，深静脉与大脑下静脉有吻合支。

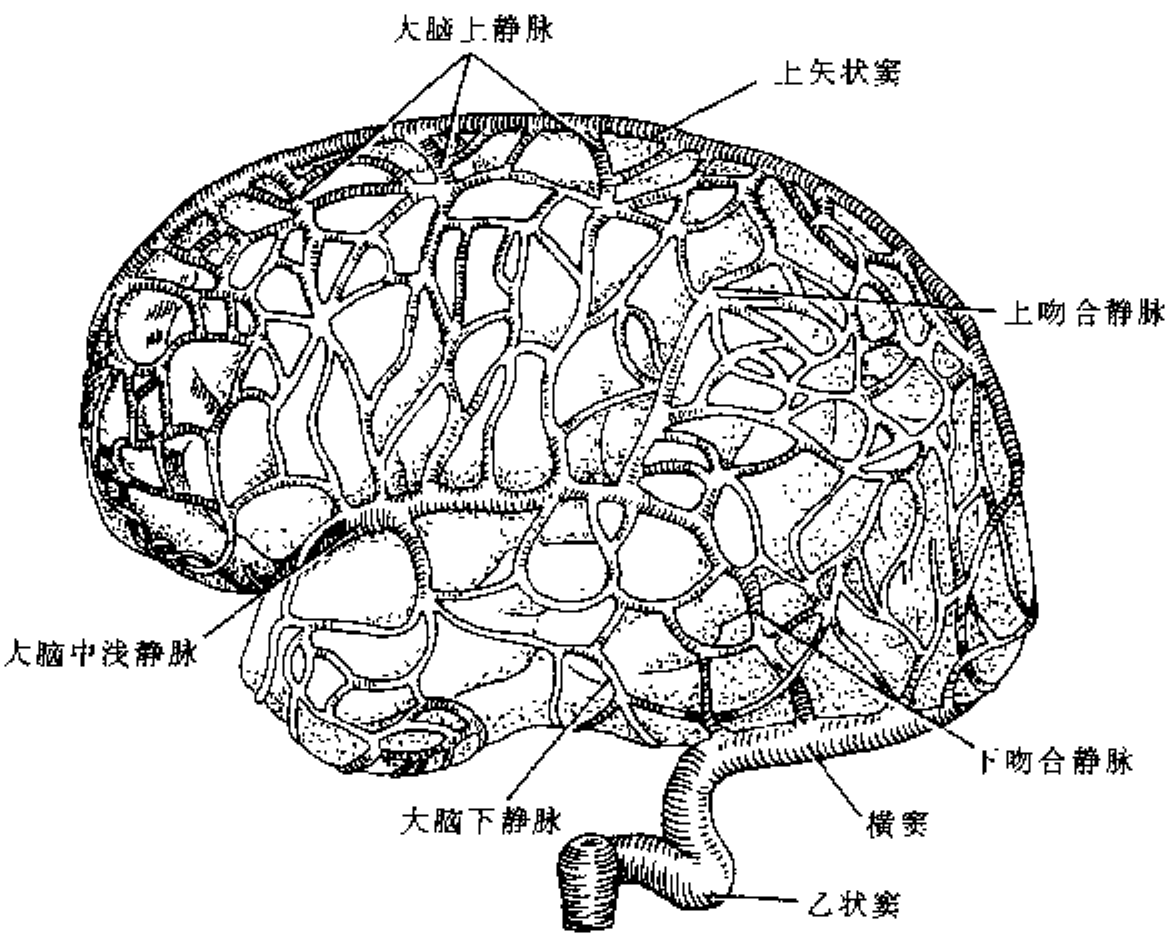


图 1-24　大脑静脉（凸面观）

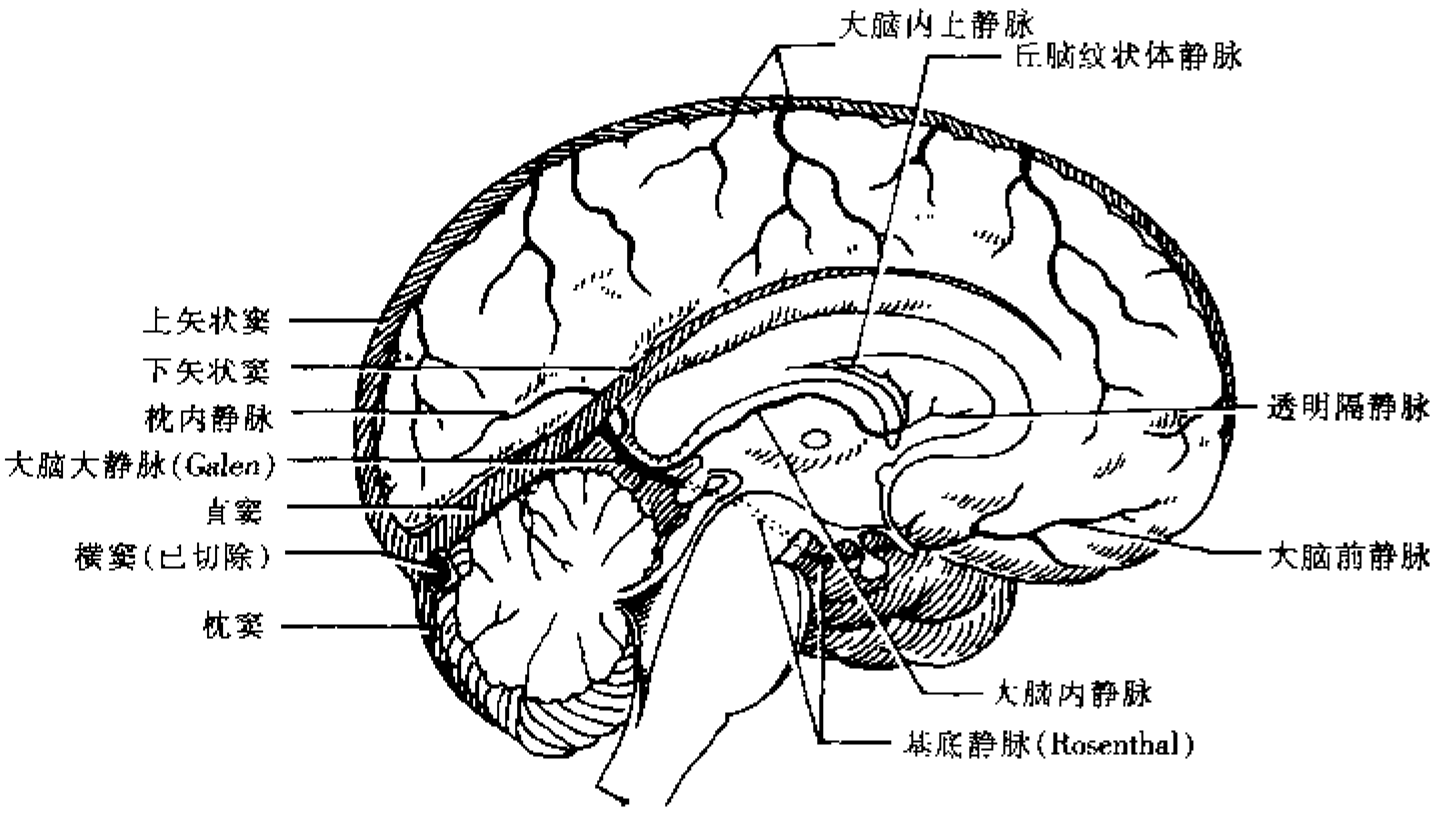


图 1-25 大脑静脉（内面观）

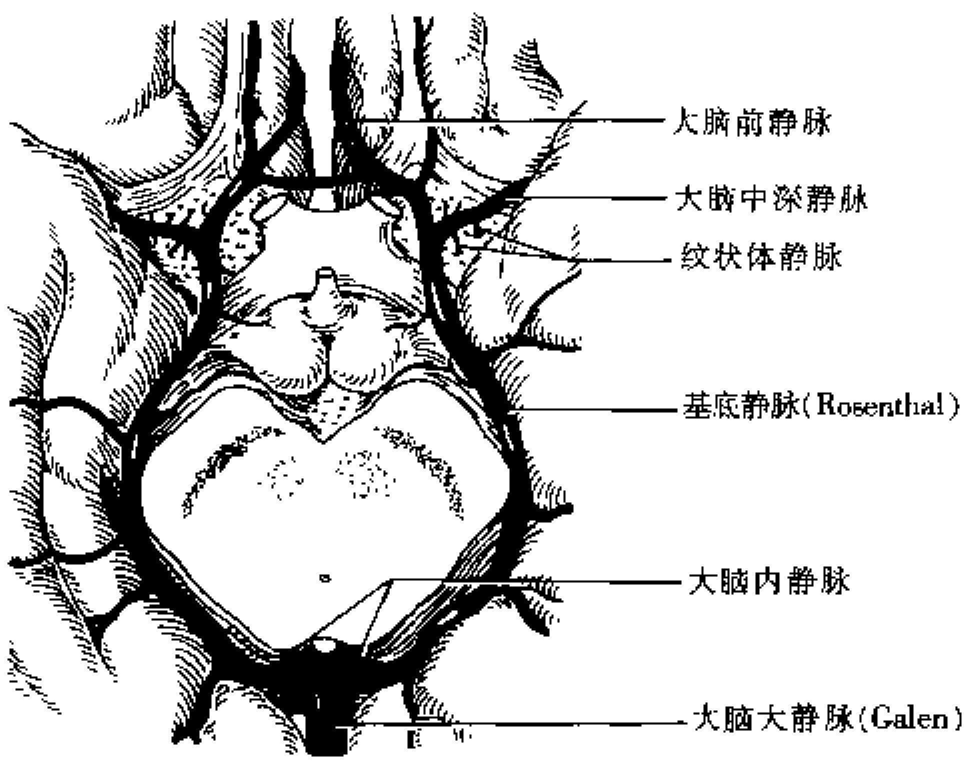


图 1-26 大脑静脉（底面观）

3. 大脑后静脉　引流距状沟附近的血液，与大脑内静脉、基底静脉汇合成伽仑(Galen)大静脉汇入直窦。

（二）深静脉

主要收集大脑半球深部包括内囊、基底节、间脑及脉络丛等处的血液。这些静脉沿着放射冠的纤维走行方向，向下到脑深部，向上到大脑皮质表面，与浅静脉构成吻合。其中有两条主干静脉：伽仑大静脉和基底静脉。

1. 伽仑大静脉又名大脑大静脉，由左、右两条大脑内静脉合成，大脑内静脉由透明隔静脉和丘脑纹状体静脉在室间孔的后缘处汇合而成，主要收集豆状核、尾状核、胼胝体、第三脑室和侧脑室脉络丛以及丘脑等处的血液。脉络膜静脉起自侧脑室下角，沿侧脑室脉络丛的外缘迂曲而行，转至丘脑背面，注入丘脑纹状体静脉或大脑内静脉，收集侧脑

室脉络丛和邻近海马的血液。

2. 基底静脉，又名 Rosenthal 静脉，是一支相对比较粗大而且行程较长的静脉，沿途接收来自外侧面的大脑中深静脉、来自内侧面的大脑前静脉以及来自头端的纹状体下静脉和额叶浅静脉的血液。

（李 伟）

第八节 基底神经节及锥体外系

一、基底神经节

锥体外系的主要组成部分是基底神经节。基底神经节是从端脑衍生的一些皮质下核团的总称，位于大脑两半球深部，靠近间脑与中脑。一般认为，基底神经节包括以下成对的灰质团块：尾状核（caudate nucleus）、壳核（putamen）、苍白球（globus pallidus）、黑质（substantia nigra）、丘脑底核（subthalamic nucleus）和伏隔核（accumbens nucleus）。尾状核和壳核，虽然被内囊分开，却有相同的起源、细胞构筑、化学和生理特性，故合称为新纹状体（neostriatum）。苍白球内侧部和黑质网状部虽然也被内囊隔开，但实验证明它们属于同一个功能结构，有人称之为 Gpi-SNr 复合体。所以从功能上，一般把基底神经节分成 5 部分：纹状体（包括尾状核和壳核）、苍白球外侧部、Gpi－SNr 复合体、黑质致密部及丘脑底核。从形态上，壳核和苍白球合在一起形似豆状，又称豆状核（lenticular nucleus）。伏隔核属于基底神经节只是偶见提到。

其中尾状核与豆状核是基底神经节中与运动功能有关的主要核团。尾状核和壳核均由密集的多种形状的小细胞和分散的中等细胞组成。小细胞的轴突较短，仅作核内联系，即局部回路神经元。中等细胞的轴突较长，能与核外联系，即投射神经元。苍白球中传入纤维和传出纤维交织成网，网中散在着大的梭形运动细胞。胚胎发育中，尾状核和壳核是位于侧脑室底部的一团灰质块，在皮质发育过程中有锥体束纤维穿过，所以在组织断面上可见有灰、白质相嵌的条纹，故称纹状体。苍白球因血供较差，纤维丰富而颜色苍白而得名。在种系发生上，苍白球在鱼类已存在，又称旧纹状体；尾状核和壳核出现在爬虫类和鸟类，故又称新纹状体。黑质位于中脑大脑脚的背侧面，断面上为一半月形的黑色灰块。组织学上，致密部为不规则的多极细胞密集区，细胞内含黑色素；网状部由分散的多极细胞组成，细胞无色素，却含有铁质。丘脑底核位于间脑的基部与中脑的移行处，中脑大脑脚的背面，正好是内囊转入大脑脚的转折处，为一梭形结构，可能是黑质的延续。

二、锥 体 外 系

锥体外系的纤维联系广泛而复杂，有的联系径路及有关的神经递质目前尚不清楚。除了各核团之间有神经纤维相互联系外，锥体外系还接受大脑皮质、丘脑等处的纤维投射，并经苍白球等发出纤维至丘脑，再与大脑皮质联系。与锥体系不同，锥体外系不直接影响脊髓前角的下运动神经元，其下行通路均主要经脑干的网状结构与红核，再由此发出网状脊髓束、红核脊髓束、前庭脊髓束、被盖脊髓束等下行到脊髓。黑质为大脑皮质与网状结构联系中间站。

基底神经节的主要纤维联系如下（图 1-27）：

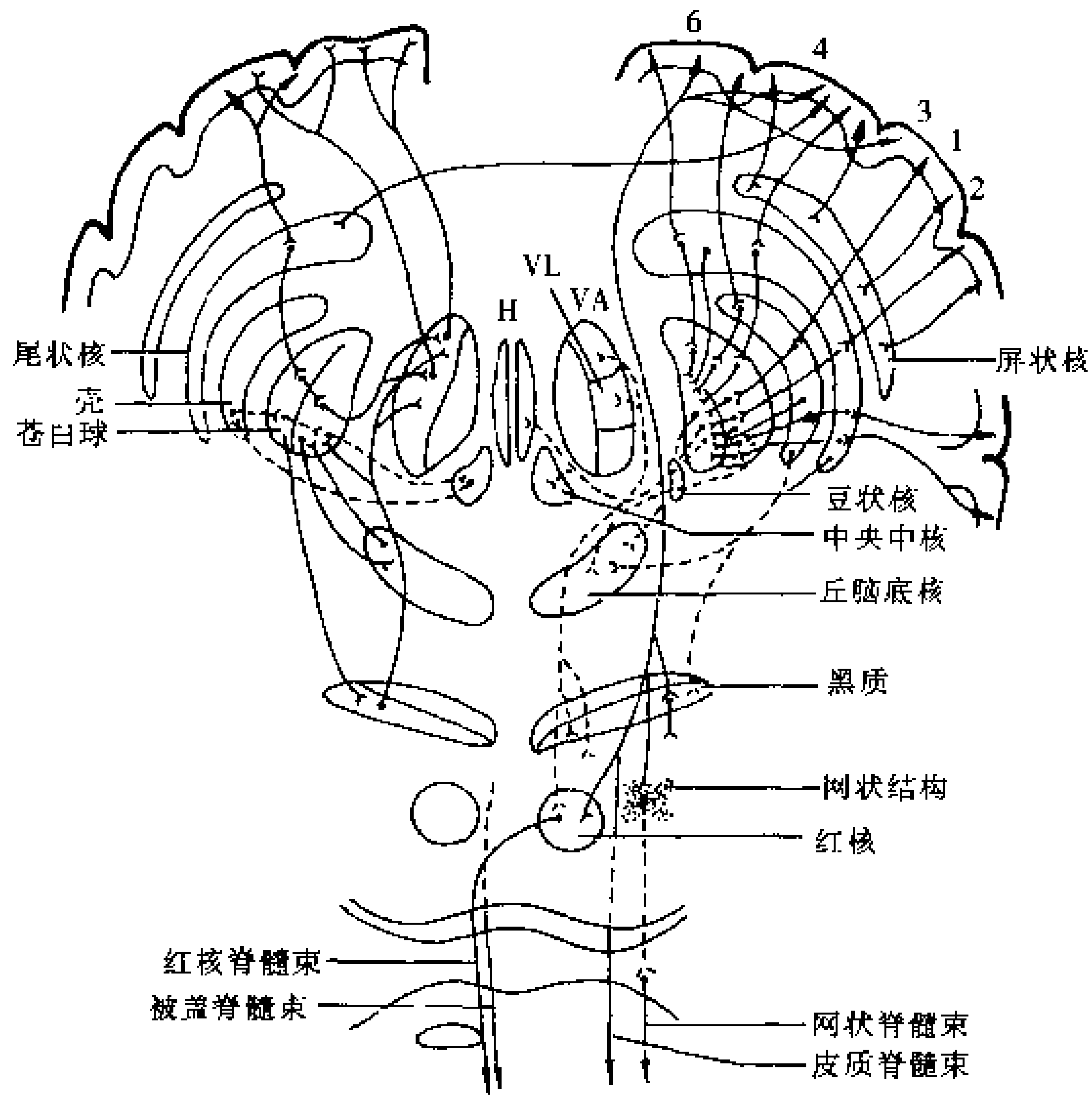


图 1-27 锥体外系的组成及纤维联系

VL 丘脑腹外侧核 VA 丘脑腹前核 H 下丘脑

(一)传入纤维

纹状体是基底神经节的主要接受核团。

1. 皮质纹状体纤维 全部大脑皮质（感觉区、运动区核联络区皮质）都投射到纹状体，这种投射有一定规律。一般来讲皮质额区投射至纹状体前部，较后面的顶、枕、颞区投射至纹状体后部。该纤维末梢释放兴奋性神经递质谷氨酸（glutamic acid，Glu）。

2. 丘脑纹状体纤维 来自丘脑板内核群（中央中核、中央内侧核、中央旁核和中央外侧核）。尤其是中央中核，发出大量纤维投射到纹状体。此通路还间接传递有网状上行激动系统传来的非特异性冲动，以调节纹状体的活动。纤维末梢释放的递质可能是有兴奋作用的 Glu 或乙酰胆碱（acetylcholine，Ach）。

(二) 传出纤维

Gpi-SNr 复合体是基底神经节的主要传出核团。

1. 苍白球丘脑纤维 包括豆状襻（ansa lenticularis）和豆状束（fasciculus lenticularis）。抑制性的 γ-氨基丁酸（γ-animobutyric acid，GABA）是其递质。豆状襻起自苍白球内侧部的外侧，豆状束起自苍白球内侧部的内侧，二者汇合形成丘脑束，投射到丘脑腹外侧核，小部分投射到丘脑腹前核和丘脑板内核群。

2. 苍白球被盖纤维 始自苍白球内侧部，部分纤维止于红核前区；另有部分在下丘平面终止于脚桥核。由此苍白球可影响脑干网状结构，再通过网状脊髓束，调节脊髓水平的运动。

苍白球亦发出纤维到上丘脑，此通路与眼运动的调节有关。

（三）基底神经节内部的纤维联系

1．纹状体苍白球纤维和纹状体黑质纤维　纹状体的投射神经元的轴突较长，可投射至苍白球和黑质，且投射有局部定位；其中投射到苍白球外侧部的神经元含 GABA 和脑啡肽，投射到 Gpi-SNr 复合体和黑质致密部的神经元含 GABA 和 P 物质，亦有人发现还含有强啡肽；投射神经元均为抑制性神经元。

2．黑质纹状体纤维　黑质致密部的神经元可合成 DA，它发出纤维至纹状体，通过 D_2 型受体引起 Ach 能局部回路神经元的抑制和 GABA/ENK 能投射神经元的抑制，通过 D_1 型 DA 受体引起 GABA/SP/DYN 能投射神经元的兴奋。部分黑质纹状体纤维末梢处除可释放 DA 外，还可释放缩胆囊肽（CCK）。

此外，黑质网状部接受新纹状体（经大脑脚）和旧纹状体（经豆状襻或豆状束）来的纤维；致密部除接受来自大脑皮质 4、6 区（经大脑脚）的纤维，还发出广泛的短纤维与中脑网状结构中的被盖核、红核发生联系，并发出反馈纤维到新、旧纹状体（如黑质纹状体 DA 能纤维）及丘脑的腹内侧核等。因此，黑质被认为是大脑皮质直接或间接地通过纹状体与网状结构发生联系的中间站。

3．底丘脑束　丘脑底核发出兴奋性的 Glu 能纤维投射至 Gpi-SNr 复合体，主要至 Gpi；苍白球外侧部则发出抑制性的 GABA 或甘氨酸能纤维投射至丘脑底核，这些往返纤维总称底丘脑束。通过底丘脑束，丘脑底核可调节出基底神经节到丘脑的投射。此外，丘脑底核还发出纤维到黑质、或经黑质到达中脑被盖，再下行到脊髓。

总结基底神经节与运动有关的神经联系（图 1-28）。

（徐广润）

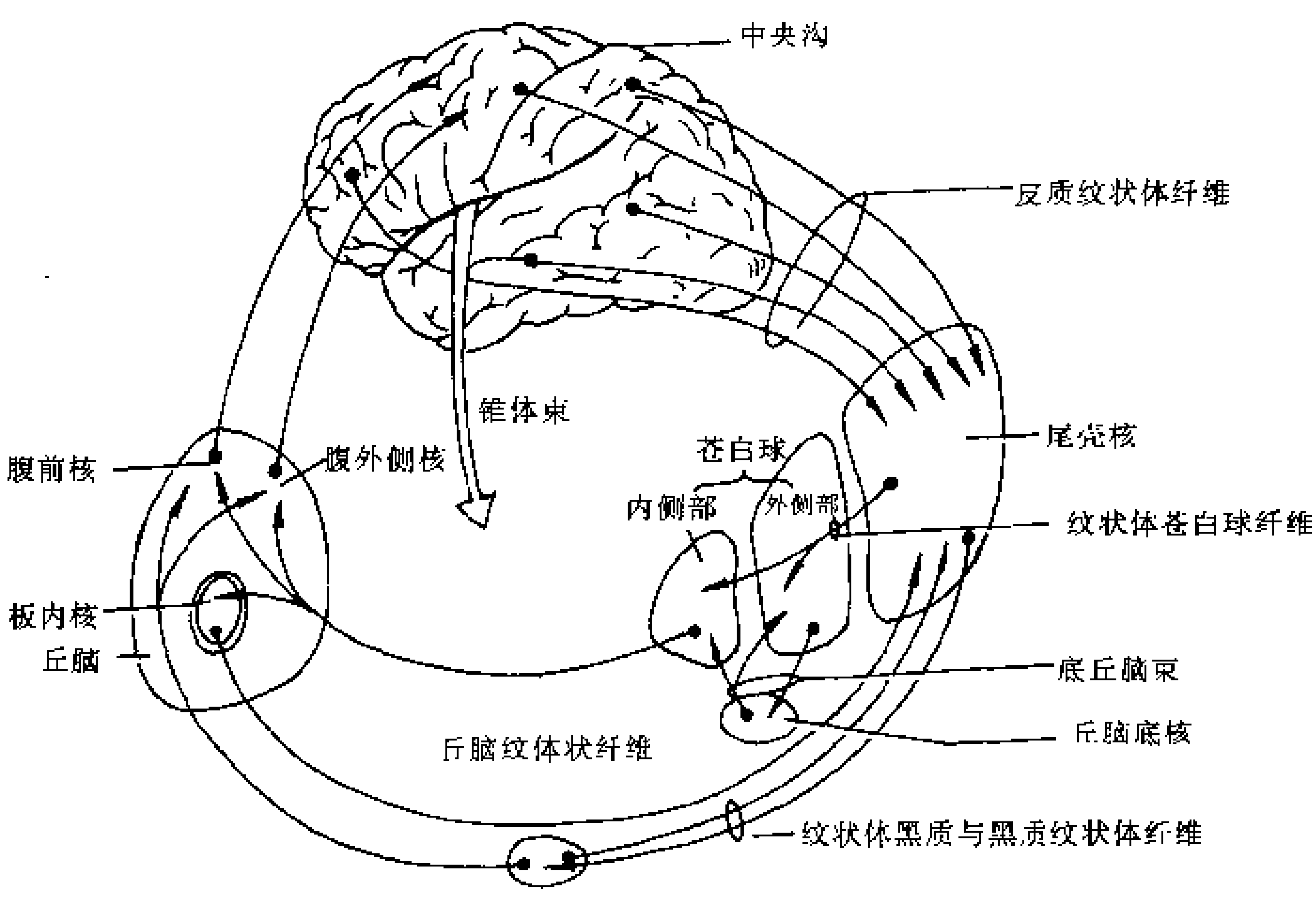


图 1-28　基底神经节的主要纤维联系

第九节 海马结构

海马结构包括海马（安蒙氏角），齿状回和围绕胼胝体形成一圈的海马残体。齿状回随海马伞向后，至胼胝体压部，它与海马伞分开，消失齿状外形，改称束状回，束状回向前上与覆盖在胼胝体上面的薄层灰质称胼胝体上回或灰被相连续，灰被中埋有一对纵纹，分别为内侧纵纹与外侧纵纹，灰被与纵纹就是海马及其白质的残件。它们向前经胼胝体膝与胼胝体下回连续。

一、位置与形态

海马外形如中药海马故名。位于侧脑室下角兼内侧壁，全长5厘米。海马前端较膨大，称海马脚。它被2~3个浅沟分开，沟间隆起称海马趾。海马是一条镰状隆嵴，自胼胝体压部向前到侧脑室的颞端，海马至胼胝体压部时，从齿状回和旁海马回翻出是Retzius回。

海马表面被室管膜上皮覆盖，室管膜上皮下面一层有髓鞘纤维称为室床，室床纤维沿海马背内侧缘集中，形成白色扁带称海马伞，它自海马趾伸向压部，续于穹窿脚。

齿状回是一狭条皮质，由于血管进入形成横沟而呈齿状，它位于海马的内侧，海马裂与海马伞之间。齿状回向前伸展至海马回钩的切迹，在此急转弯，成光滑小束横过海马回沟下面，这横行段称齿状回尾或吉阿柯米尼（Giacomini）氏带，其后面的海马回沟部常称为边叶内回，它的前面海马回沟部称前钩回。齿状回向后与束状回相连。

在海马结构较好发育的颞中平面作一个大脑半球冠状切面，海马结构如松松的C形，大C锁住小C。大的代表海马，它开口向腹内侧。较小的C代表齿状回，位于海马裂的内侧或背侧壁，开口朝向背外侧。

二、海马结构的构筑及血液供应

海马与齿状回属古皮质，都由三层组成。

海马的皮质由海马裂至脑室面依次可分为分子层、锥体细胞层和多形层。海马与齿状回的表面沿海马裂彼此紧贴，因此细胞排列方向相反。齿状回也是三层，自海马裂向内为分子层与海马分子层相对，然后依次为颗粒细胞层和多形层（图1-29）。

（一）海马

在三层的基础上，由于基本层细胞的树突与轴突的安排方式，又分为五个次级分层。

1. 分子层　①切线纤维来自下托的浅层，一部分穿副下托的皮质；②稍深有一层叫陷窝层（腔隙层），由锥体细胞的尖树突的很多终末分支、海马的传入纤维的轴突终末、锥体细胞的返回的轴突终末以及散在其间的中间神经元的胞体、轴突与树突的终末组成；③辐射层：由锥体细胞的尖树突由规则的伸展和它相连的轴突相互交织面成，形如从锥体细胞层的边缘放射出来，故名。以上三层相当于新皮质的分子层。

2. 锥体细胞层　由大的和小的锥体细胞组成界限较明显的双层锥体细胞层。细胞体形如纺锤，排列紧密，又称透明层。其尖树突伸向分子层，底树突大部分伸向光辉层。由锥体细胞的基底或底树突发出的轴突，进入室床，续于海马伞。Degiorgio（1992）根据解

剖学特点将锥体细胞层分为5个亚区：①前下托：位于下托和狭窄的 CA_1 之间，宽带状，含多层等边形锥体细胞；②CA_1：介于前下托与 CA_2 之间，中等带形区域，内含疏松排列的二、三层小锥体细胞；③CA_2：介于 CA_1 和 CA_3 之间，狭窄带形，内含中等大小，排列致密的锥体细胞；④CA_3：为 CA_2 和 CA_4 之间的弯曲地带，呈宽带状，内含大锥体细胞；⑤CA_4：为中等至大锥体细胞，排列弥散，能和 CA_3 清晰区别开来，并和逗号状齿状回终点相连接。

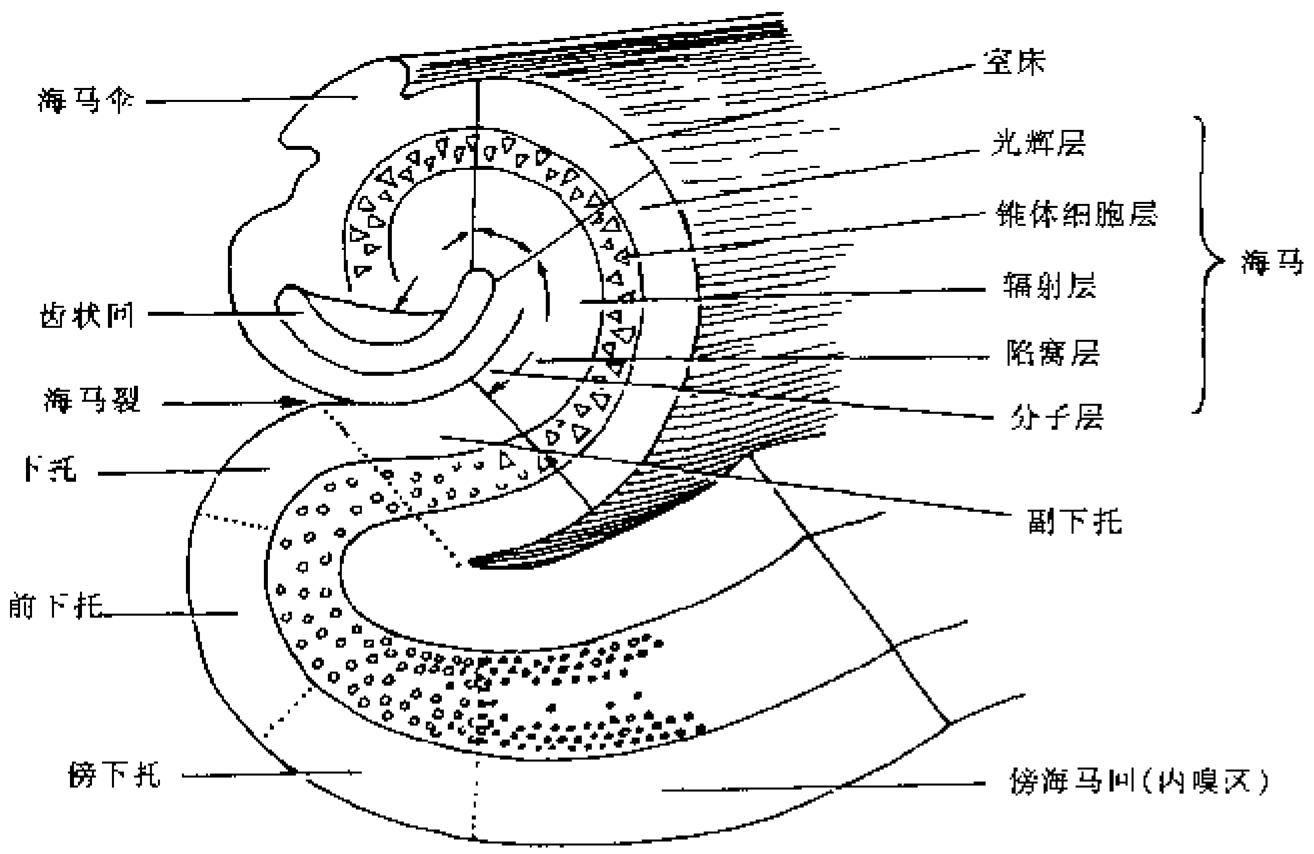


图1-29 海马的皮质分层与分区（示意图）

3．多形层　又名光辉层，含有多种形状而比较小的神经元，其中有些称为篮细胞，它的轴突经辐射层绕返形成致密筐篮保卫锥体细胞。这些小细胞显示为抑制性中间神经元，它们接受传入至海马的纤维和由海马发出的轴突侧支的终末，形成轴体突触和轴树突触。所以光辉层是由出入海马的轴突及其侧支，邻近层大锥体细胞的底树突以及小型多种神经元的胞体和树突相互交织而成。

锥体细胞的树突在各层接受不同的轴突终末。来自对侧海马的连合纤维，终于底树突；来自内嗅区的轴突合返回侧支，在分子层终于尖树突；来自齿状回的苔状纤维在辐射层包绕尖树突。

从脑室面向内包括管膜上皮、室床、多形细胞层（光辉层）、锥体细胞层、辐射层、陷窝层（腔隙层）、分子层。

（二）齿状回

1．分子层　由于海马裂的深陷，齿状回分子层与海马分子层相连续，它包含从其他区至海马的某些传入纤维、从邻近神经元发来的轴突以及颗粒细胞的树突。

2．颗粒层　由紧密排列、球形或卵圆形的小细胞组成。它们的轴突称苔状纤维，穿过多形层进入海马，越过 CA_3 辐射层，终于锥体细胞尖树突根部附近，与树突棘形成一系列粗大轴树突触。颗粒细胞的树突进入分子层，在此分杈而终止。颗粒细胞的轴突穿过此

层时发出侧支，又终于其他颗粒细胞。

3. 多形层 相当于大脑皮质任何地方的多形层，它含有多种类型的细胞，包括变形的锥体细胞以及篮细胞。

海马由大脑后动脉所分支的3～5个海马动脉供应，它们又向前后分成多支，相互吻合成15～20个血管丛；每一个血管丛又分成三个主支，第一支供应前下脚；第二支最长，进入海马沟，经过其白质而供应CA_1，常称为段动脉；第三支经过齿状回的颗粒层而供应终段及抵抗段，称为海马背动脉。在各种缺氧情况下，海马的病变都是最典型的，但并非累及全部海马，而只是其中的某一段受损。海马各段受损有一定次序，如Sommer段最常受损，抵抗段最少受损，因为Sommer段由比较恒定的动脉供应，既往有些学者认为此支较长，容易发生循环障碍，但其他许多部位的损害则并不依据血管分布。

三、海马结构的纤维联系

（一）传入纤维

1. 扣带回发纤维经扣带束直接终止于海马，或在下托区中继后再发纤维至海马。

2. 从隔核发出纤维经穹窿、海马伞终止于海马和齿状回。

3. 一侧海马发纤维经同侧海马伞、穹窿脚，通过海马连合至对侧穹窿脚与海马伞，终止于对侧海马和齿状回。

4. 灰被发出纤维，向后行组成内侧、外侧纵纹，经束状回、海马伞，终止于海马。

5. 丰富的传入纤维来自内嗅区，从内嗅区内侧份发出的纤维，从脑室面到达海马，称室床通路；从内嗅区外侧份发出的纤维横过下托，在此与室床通路交叉，称为穿通通路，分布到除CA_4外的全部海马区，以及相邻的齿状回部分。在海马的传入纤维中，大家都承认来自内嗅区的至少在数量上是最重要的一个。

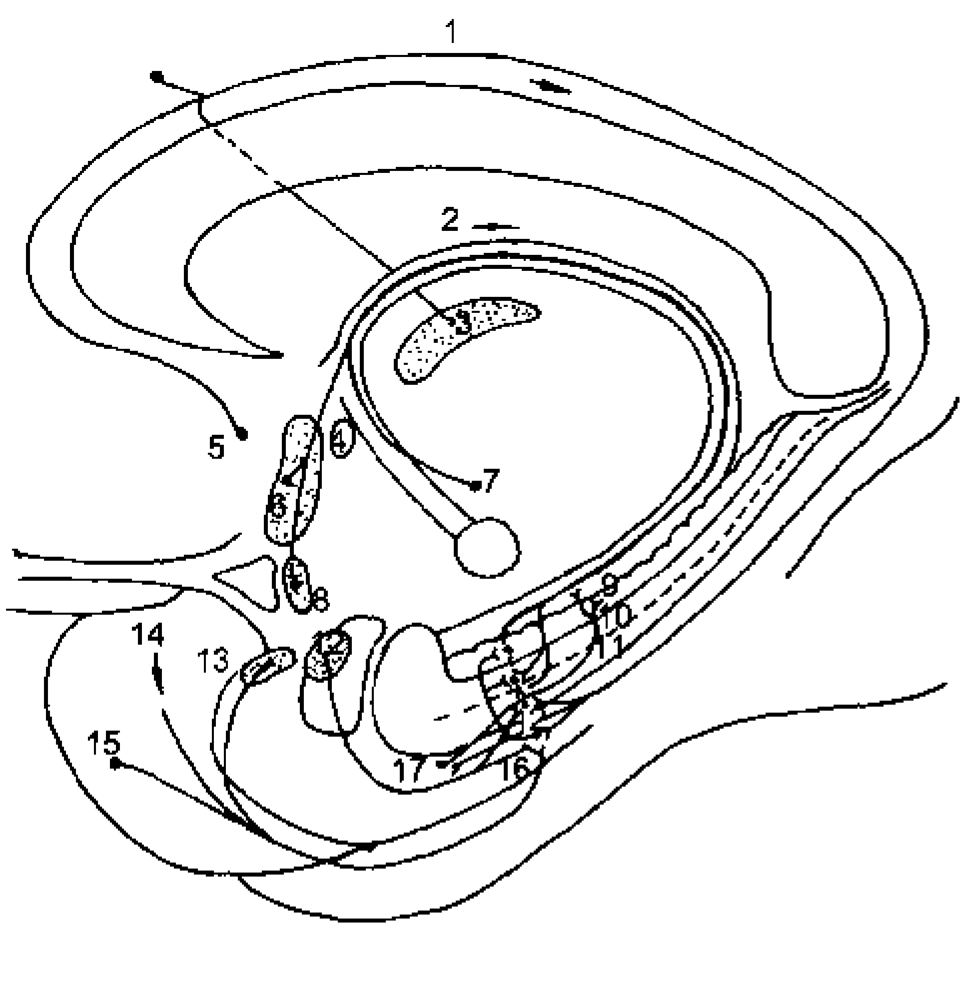


图1-30 海马的传入纤维

1. 扣带回 2. 穹窿 3. 丘脑前核群 4. 前连合 5. 胼胝下回 6. 隔核 7. 丘脑下部 8. 斜束核 9. 齿状回 10. 海马 11. 下托 12. 皮质杏仁核＋内侧杏仁核 13. 前梨状回皮质 14. 额叶皮质 15. 颞叶皮质 16. 海马回 17. 嗅内皮质

上述的海马传入纤维，均不能传递嗅觉冲动。它们可能在睡眠和觉醒、自我刺激以及运动调节中起作用（图1-30）。

（二）传出纤维

穹窿是海马的主要传出纤维。海马的大锥体细胞发出轴突，沿脑室表面分布为室床。室床纤维在海马内侧缘集中形成海马伞。海马伞向后行增加它的厚度，至海马后端在胼胝体压部下面，它们弓曲向前

形成穹窿脚，两侧穹窿脚逐渐靠拢，在两者之间有许多纤维跨至对侧，形成三角形的薄片联合纤维称为海马连合，海马连合在人不发达。此后两侧穹窿脚平行相接称为穹窿体，它位于胼胝体的下面，前行至丘脑前缘，穹窿体又分为穹窿柱，约半数穹窿柱纤维在室间孔前方与前连合后方弓曲向腹侧，称为连合后穹窿，没入下丘脑区，终止于乳头体特别是内侧核，在其行程中发纤维至丘脑前核与吻部板内核。有些连合后穹窿纤维行向尾核进入中脑被盖，穹窿柱的部分纤维行在前连合的前方称为连合前穹窿，不成密集的束，分布至隔核、外侧视前区、下丘脑前份与斜角带核，部分纤维向后径直至中脑中央灰质的吻部。连合前穹窿纤维向尾侧延伸与起自隔核的纤维一起参加组成内侧前脑束最大束之一的大部分纤维（图 1-31）。

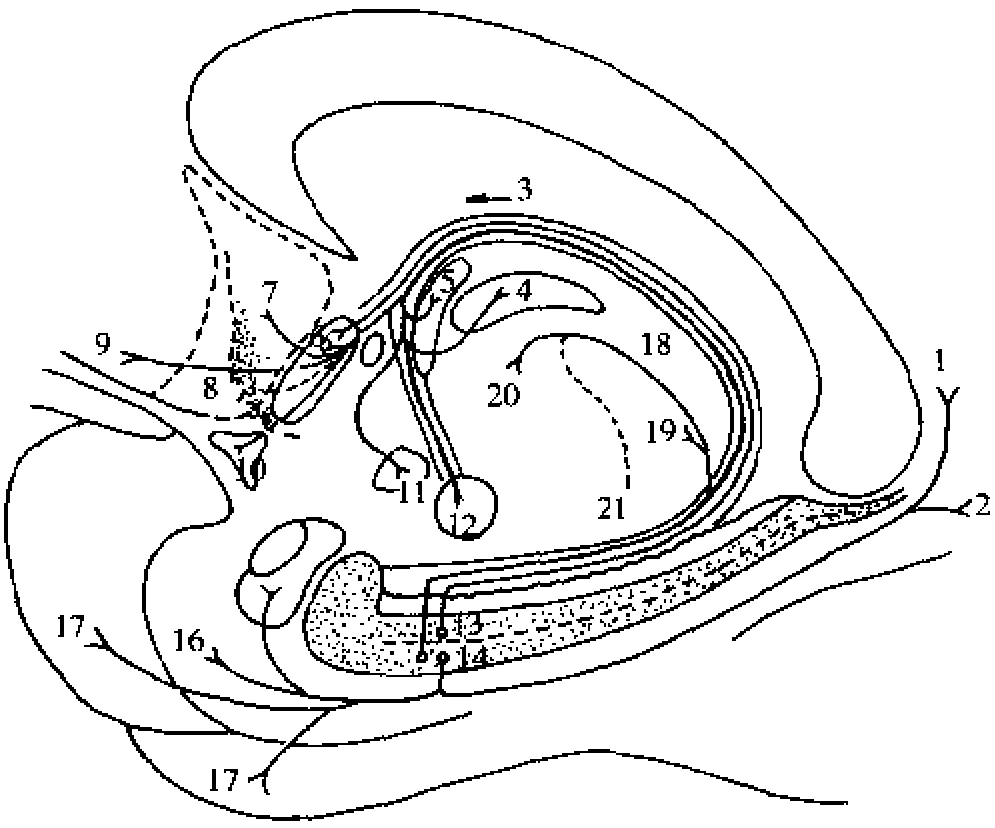


图 1-31 海马的传出性纤维

1. 扣带回 2. 胼胝后皮质 3. 穹窿 4. 丘脑前核群 5. 终纹床核 6. 外侧隔核 7. 额叶内侧无名质 8. 伏核 9. 直回 10. 前嗅核 11. 腹内侧核 12. 乳头体 13. 海马 14. 下托 15. 杏仁复合核 16. 嗅内皮质 17. 颞叶皮质 18. 髓纹 19. 缰核 20. 丘脑背内侧核 21. 至网状结构

四、功　　能

虽然关于海马结构的解剖学似已比较明确，但是对于它的生理功能目前仍在探讨之中。现有的解剖学和生理学研究材料已证明，海马结构与嗅觉功能无关。海马并不自嗅球接受直接的嗅觉纤维，而是间接地来自内嗅区。利用刺激和毁损的方法企图阐明海马的功能，似乎未能获得明确的结论。刺激海马的不同区域，能够引起任何不同的一种行为模式，如愤怒、不抵抗和性发动等。海马的另一特点是一个微弱的刺激可以引起局部的癫痫发作，在刺激后可持续数秒钟。在其发作时，可经历各种精神运动性效应，包括嗅、视、听、触和其他类型的幻觉。大量的研究结果表明（Green，1964），海马可能与近期记忆有关，当两侧海马较大范围的损伤时可引起近期记忆的高度丧失及轻微的行为改变，诸如好

静、冷淡及性功能丧失等，但远期记忆通常不受影响。这些现象与双侧颞叶中部切除后所引起的症状是一致的。除上述者外，根据现有的研究可以认为它还具有：①参与情绪反应或情绪控制；②参与某些内脏活动；③对脑干网状结构的上行激活系统有影响。

（徐广润）

第十节 脑 膜

脑的表面从外向内被三层膜包围：硬脑膜、蛛网膜、软脑膜（图 1-32）。

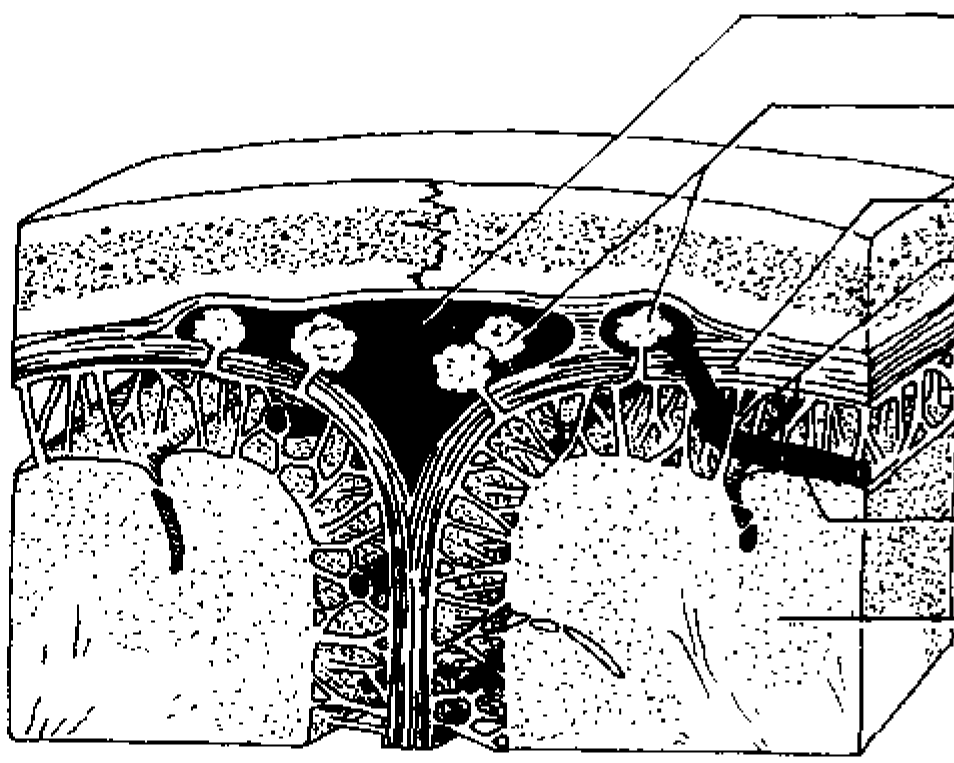


图 1-32 经上矢状窦的冠状切面所显示的脑膜

一、硬 脑 膜

硬脑膜由二层致密的结缔组织组成，外层起骨膜的作用，紧贴于颅骨，内层为真正的脑膜层。硬脑膜向颅腔内以及脑沟内深入，形成特殊的皱襞和硬膜窦。硬脑膜的两层之间有动脉走行，供应颅骨内面，保持温度恒定。硬脑膜的神经末梢对牵张很敏感，对硬脑膜的任何牵拉都会感到疼痛。

（一）大脑镰

前端附着于鸡冠，后端附着于小脑幕，纵行于两大脑半球间，其上缘分成二层，中间为上矢状窦，下缘游离，内有下矢状窦。

（二）小脑镰

前端游离，后端起自枕骨内嵴，上连小脑幕，下达枕骨大孔边缘。

（三）小脑幕（天幕）

后起自枕骨的横沟及颞骨锥体上缘，向前深入到枕叶、颞叶和小脑之间，呈幕状张于颅后窝的顶部，将颅腔不完全地分割成上、下两部。小脑幕在中线与大脑镰相连，其内有直窦。小脑幕前缘游离，形成小脑幕切迹，脑干的中脑和动眼神经在此通过，幕上的压力

增高可引起颞叶钩回及海马回下移形成小脑幕切迹疝而压迫脑干。

（四）硬脑膜窦

硬脑膜在有些部位两层分开，内衬内皮细胞，形成硬脑膜窦，脑的静脉直接注入窦内，由于窦壁不含平滑肌，无弹性，若损伤破裂时，不能收缩，故出血较多，容易形成血肿。颅内的主要静脉窦有上矢状窦、下矢状窦、直窦、横窦和海绵窦等。海绵窦位于鞍膈的两侧，窦内有颈内动脉和展神经通过，而动眼神经、滑车神经、眼神经和上颌神经在窦的外侧壁通过。由于眼静脉直接注入海绵窦，因此面部的感染有可能经眼静脉波及到海绵窦，造成海绵窦炎和血栓形成，累及上述脑神经，并出现相应的临床症状。由于硬脑膜窦还借助于若干导静脉与颅外静脉相交通，故头皮感染有可能蔓延至颅内。

二、蛛　网　膜

蛛网膜是一层菲薄而又坚韧的结构，由外层的细胞膜性结构和内层的结缔组织组成，缺乏血管和神经。蛛网膜与软膜之间为蛛网膜下腔，内含脑脊液，向下与脊髓的蛛网膜下腔相通。由于脑表面高低水平，蛛网膜下腔大小不一，较深大的腔称为脑池，主要的脑池有小脑延髓池、桥池、环池、脚间池、四叠体池、大脑大静脉池、终板池等。蛛网膜在硬脑膜窦附近，尤其是在上矢状窦两侧形成许多绒毛状突起，突入硬脑膜窦或窦外侧的隐窝内，称为蛛网膜颗粒，脑脊液通过蛛网膜颗粒吸收入硬脑膜窦，回流入静脉。

三、软　脑　膜

紧贴脑的表面并深入其沟裂之中，富含神经和血管，是由很薄的来自中胚层的内皮样细胞层组成。在侧脑室、第三、第四脑室，软脑膜及其上的血管和室管膜共同构成脉络组织，反复分支成丛状突入脑室，形成脉络丛，产生脑脊液。

（李　伟）

第十一节　周围神经

周围神经系统通常指运动神经元、感觉神经元和自主神经元的突起延伸于中枢神经系统以外的部分，以及与之有关的神经膜细胞（Schwann's cell）或神经节的被囊细胞。周围神经系统包括脊神经的前根及后根，脊神经及脑神经（嗅及视神经不属于周围神经），后根神经节，运动及感觉神经末梢，自主神经及其神经节。

周围神经的轴突不论多长，都由其神经元的胞体延伸而成。脑、脊神经的运动神经元的胞体和自主神经节前纤维的胞体皆位于中枢神经系统内，感觉神经轴突源于后根神经节或三叉神经节。所有这些神经元的胞体及轴突在组织学上与中枢神经并无差异。周围神经与中枢神经有髓纤维的组织学差别主要在于前者的支持细胞是神经膜细胞，而后者的支持细胞为少突胶质细胞。

神经膜细胞紧密卷绕轴突形成同心圆般的板层结构即为髓鞘。周围神经纤维可以分为有髓纤维和无髓纤维两种。有髓纤维是轴突及其外被的髓鞘、神经膜细胞与包绕其外的基底膜所构成。无髓纤维其轴突没有髓鞘，因而直接被以神经膜细胞及其外的基底膜，此处的神经膜细胞又称为 Remak 细胞。每个神经膜细胞生成一个节段的髓鞘并紧密包绕一根

有髓纤维的轴突，但一个神经膜细胞可包绕1～30根无髓纤维的轴突。

神经冲动的传导速度与有髓纤维的外径成正比，在有髓纤维两个相邻的节段的间隔处称为郎飞结（Ranvier's node)。髓鞘在郎飞结旁终止并形成封闭的襻，故郎飞结处没有髓鞘（图 1-33)。髓鞘具有导电性低、绝缘性强的特点，犹如一道屏障阻碍轴突内外液离子的运动，约束神经冲动的传导从一个郎飞结跳至下一个郎飞结，故对保证神经传导速度具有重要作用。

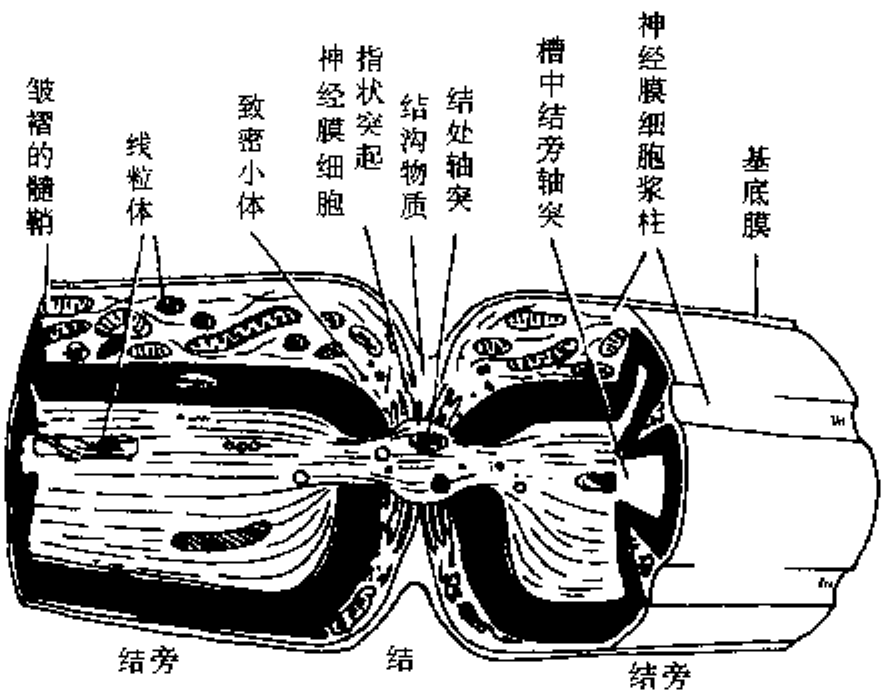
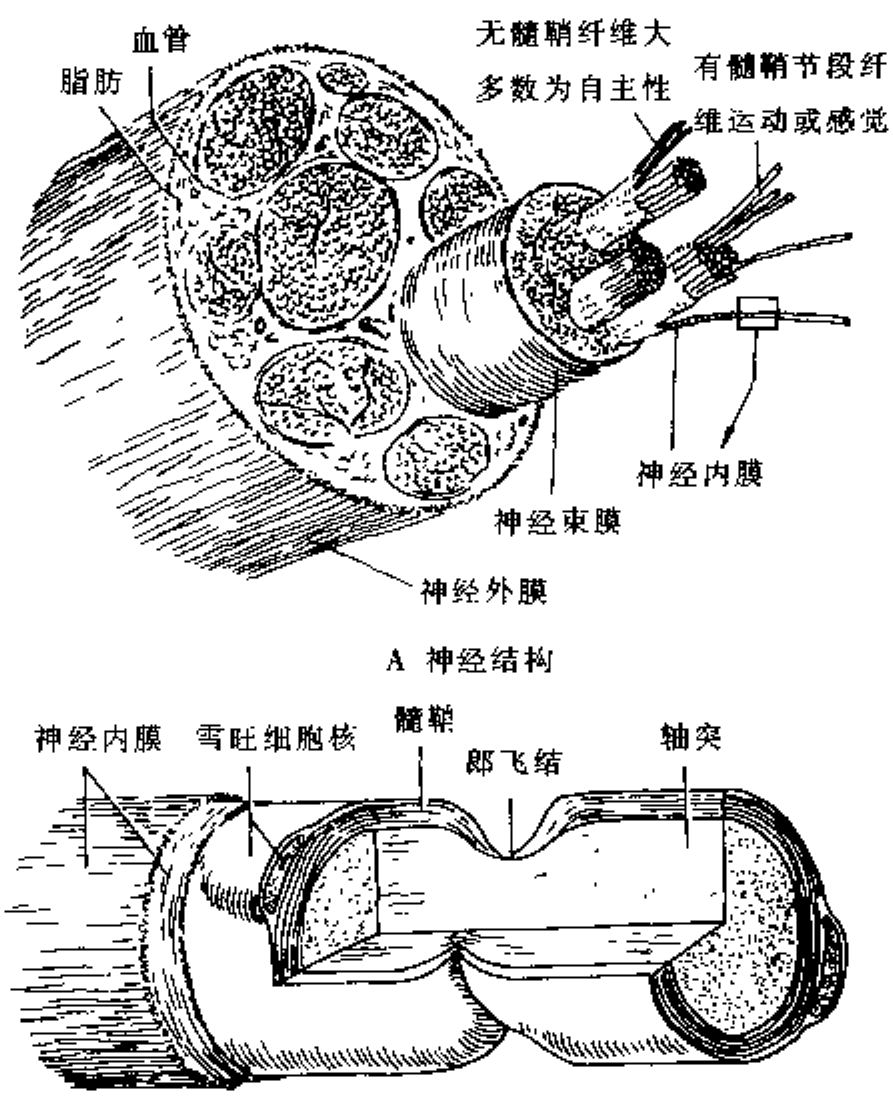


图 1-33　有髓纤维结构示意图

根据直径的大小和传导速度，神经纤维可分为三组：A 组为直径最大，传导速度最快，包括有髓鞘的躯体性传入（深感觉及触觉）和传出（运动）纤维；B组为有髓鞘的自主神经节前纤维；C 组为直径最小，传导速度最慢，包括无髓鞘的躯体传入（痛和温度觉）和内脏传入纤维，以及自主神经的节后传出纤维。

周围神经干由许多神经束集合而成，神经干外有结缔组织膜，称为神经外膜。各神经束外的结缔组织膜称为神经束膜。神经束内含有许多神经纤维，神经纤维之间为神经内膜，包括胶原纤维、成纤维细胞及基质。周围神经的血液供应来自局部的血管，小血管在神经外膜中分支后穿过神经束膜，在神经内膜中成为毛细血管丛，其相邻内皮细胞间连接紧密(图 1-34)。因此在神经内膜中，大分子物质不能渗出毛细血管，成为血－神经屏障。但神经根和神经节并无血－神经屏障，这可能是某些免疫性或中毒性疾病在该处易于致病的原因之一。



B 神经纤维放大

图 1-34　有髓神经纤维

供应神经的动脉常起自邻近的血管，如坐骨神经经臀部时由臀下动脉供应，正中神经在肘部由骨间总动脉供应。供应神经的动脉大小及数目并不恒定，它们的起点相互距离亦不均匀，有时一条神经干可有相当长的一段不接受滋养动脉，而由神经内部的吻合网来维

持。如正中神经和尺神经可自腋窝至肘部全段无血管进入，而由在腋窝进入的动脉在神经干内下降供给。供应神经的动脉常采取直路到达神经，当动脉到达神经后，先沿其表面行走一段，然后在神经内呈T字形分杈升降。神经的三层结缔组织鞘膜内，都有丰富的纵行吻合的血管丛，因此阻断一条进入神经的营养动脉，可不影响神经的功能。

神经内的静脉配布形式通常与动脉的相似，但不一定伴行，束间小静脉的数目较小动脉多。神经的静脉可汇入肌静脉、主静脉干或动脉附近的静脉丛。

周围神经的小束内无真正的毛细淋巴管，在神经纤维之间只有神经内膜间隙，神经束膜鞘内亦有神经束膜间隙。在神经外膜内却有毛细淋巴管网，经过与神经干动脉伴行的小淋巴管，引流到局部淋巴结。这些神经外膜内的淋巴管与上述间隙之间的关系尚不明了。

神经干有特定的神经供应，它们来自该神经干本身的纤维和血管周围神经丛，在神经外膜内形成微细的神经丛，继而分布到神经束膜和神经内膜，其内含有交感纤维和感觉纤维。先天性缺陷、肿瘤、感染、创伤、中毒及血管疾患等均可损伤周围神经，产生运动、感觉或营养方面的障碍。后者的主要症状是皮肤干燥变薄、紫绀、溃疡经久不愈、毛发脱落和指（趾）甲变脆。

（徐广润）

第十二节　肌肉及神经肌肉接头

一、肌肉的解剖生理

肌肉是由许多肌束纵形集合而成。每根肌束又是由许许多多肌纤维排列而构成。肌纤维是运动单位的最终效应器。一根肌纤维即是一个肌细胞，呈圆柱状结构，长达1～40cm，通常不超过15cm。每根肌纤维通常纵贯每块肌肉的始末。肌纤维的直径随不同部位的肌肉而异，一般在7～100μm之间，以80μm以下为多。

（一）肌纤维的形态

光镜下观察，肌纤维（肌细胞）由肌膜（细胞膜）、肌核（细胞核）和肌浆（细胞质）所组成。肌核呈椭圆形，紧贴于肌膜下，因此又称为肌膜核。一个肌细胞的胞核有数百个。肌膜为一层密度较高的、均质性薄膜、包绕着肌细胞浆内的成分。肌膜除与一般细胞膜功能相同之外，它与神经末梢相似，亦具有兴奋传递功能。膜的特定部位与神经终末构成神经肌肉突触联系，完成神经肌肉的兴奋传递。肌浆的主要成分为肌原纤维，呈细丝状，它的直径为1～2μm，纵形平行排列。光镜所见的纵剖面肌纤维，呈现排列整齐的、明暗相间的条纹，称为横纹，横纹肌即由此得名。明亮区折光性弱，为同向位性区带(isotropic band)，称为明带（I带），该区较狭。暗区较宽，呈较强的双折光性，为非同向性区带（nonisotropic band)，称为暗带（A带）。A带宽约1.5μm，I带约0.8μm。A带的宽度始终不变，I带在收缩时变狭，松弛时增宽。在I带中段有一致密的Z线。肌纤维中，每个Z线之间节段（即两个半节的I带和1个A带）称为一个肌节（sarcomere)。肌节为肌肉收缩的最小单位。每根肌原纤维可由数百个肌节所组成。

电子显微镜下所见，每根肌原纤维中，透亮区（I带）由肌动蛋白（actin）构成的薄层肌丝所组成，暗带区（A带）由肌凝蛋白（myosin）构成的厚肌丝所组成。前者除了肌动蛋白分子外，还有两种蛋白：肌钙蛋白和原肌凝蛋白，它们都与肌动蛋白分子紧密地结

合在一起。肌纤维收缩时，肌动蛋白丝向肌凝蛋白相对滑动，造成Z线靠近使肌节缩短，而各肌丝并没有长度的变化。电子显微镜下还可见到每根肌原纤维的表面有交织成网的网管系统，称为肌质网。间断而重复交替地沿肌原纤维纵形排列的称为纵管，彼此间又可互为交织。在A带区的纵形排列称为肌小管；在A带和I带交结处呈横形膨大，称为终池。相当于终池处的肌膜呈漏斗状内陷而形成横形的细管，环绕肌原纤维，该管与肌原纤维和其表面的肌小管呈垂直走行，因此称为横管，或T管系统。横管穿行在肌质网的终池间隙内，因此中央的横管与两侧的终池组成结合部，并开口于I与A带的接头处。结合部内含有细胞外液，当神经兴奋时，肌细胞表面的冲动通过T管系统经纵管向肌浆扩散而引起肌肉收缩（图1-35）。

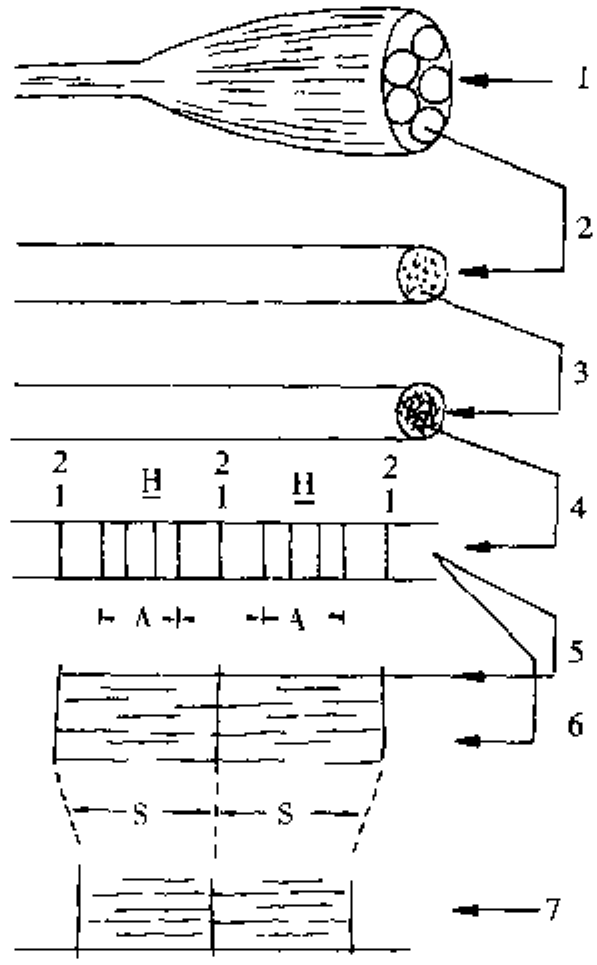


图1-35 骨骼肌的解剖组成

1. 肌外膜围绕整块肌肉，肌肉由许多肌束构成 2. 肌束膜围绕肌束 3. 肌束中的许多单个肌纤维由肌内膜包绕 4. 每个肌纤维包含许多成束的肌原纤维而肌原纤维又依次由细肌丝和粗肌丝构成 5. 细肌丝，即肌动蛋白 6. 粗肌丝，即肌凝蛋白 7. 肌肉收缩时细的肌动蛋白滑过粗的肌球蛋白丝

（二）肌肉收缩机制

钙离子依赖的肌动蛋白与肌凝蛋白之间桥的形成，开始了肌丝间的滑动。静息时，原肌凝蛋白生理性地阻滞肌动蛋白和肌凝蛋白之间桥的形成。当动作电位由横管传到肌浆网，使终池中的钙离子释放到肌浆内后，游离的钙离子就和肌钙蛋白相结合，而肌钙蛋白是收缩系统中仅有的钙离子受体。这种相互作用使原肌凝蛋白扭曲，肌凝蛋白－肌动蛋白桥则使肌动蛋白丝移向肌凝蛋白丝，这样所产生的张力与此化学作用所形成的交叉桥的数量呈正比。通过ATP能量系统的作用，将原来所形成的肌凝蛋白和肌动蛋白的交叉桥分开，以便于再建新的桥，使两丝进一步相互滑入。当没有持续的肌肉动作电位时，ATP-依赖的主动转运使钙分离而进入肌浆网中去。肌钙蛋白上的钙离子移去后，原肌凝蛋白返回原状，于是肌肉重新松弛。

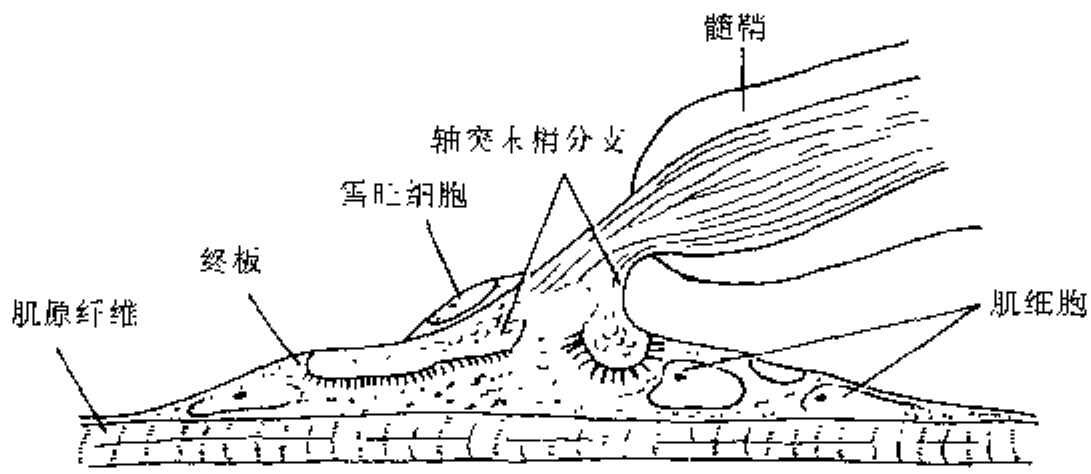
（三）肌纤维的类型与功能

肌纤维的分类由其组织学和生理学的特点所决定。其中重要的因素包括：组织化学反应中酶的性质、肌肉收缩时肌张力增加的速率、对肌肉收缩速度的调节、易疲劳性的程度及运动神经的支配的性质。近十年来，随着组织化学研究技术的进步，根据肌肉中氧化酶、糖原水解酶活性的高低，将肌纤维区分为I型（慢肌）和II型（快肌）。I型肌纤维具有高的氧化酶活性、低的糖原水解酶活性，如烟酰胺腺嘌呤二核甙酸脱氢酶（NADH）和戊效二磷酸嘌呤二核甙酸（DPDH），而对磷酸激酶（糖酵解作用）和肌原纤维的ATP酶反应很弱；IIb型肌纤维则相反。Engel等ATP酶染色以后则将II型肌纤维又区分IIa、IIb、IIc三种亚型。其中IIc亚型见于胎儿而极少见于成人。肌球蛋白中的ATP酶含量决定肌肉收缩的速度，后者形成了肌纤维生理学上分类的基础。一般说来，组织化学反应上的I型肌纤维是慢收缩纤维，II型为快收缩纤维。但这种分类并非没有例外。例如，小鼠的趾长伸肌，其组织化学为混合型，但仅含有快纤维。因此不能把组织化学ATP酶活性看作区

别快、慢纤维的惟一标准。这些亚型的发现为研究肌肉疾病提供了生理基础。

二、神经肌肉接头的解剖生理

神经肌肉接头亦称神经肌肉突触，一个突触代表一个运动终板，是神经与肌肉结合处高度分化的特殊结构。它由神经终末（突触前）、肌膜的终板（突触后膜）和间隙（突触间隙）所组成。支配骨骼肌的神经终末在此将神经兴奋转换为化学冲动和生物膜电位的改变而引起突触后膜的去极化和肌纤维收缩（图 1-36）。



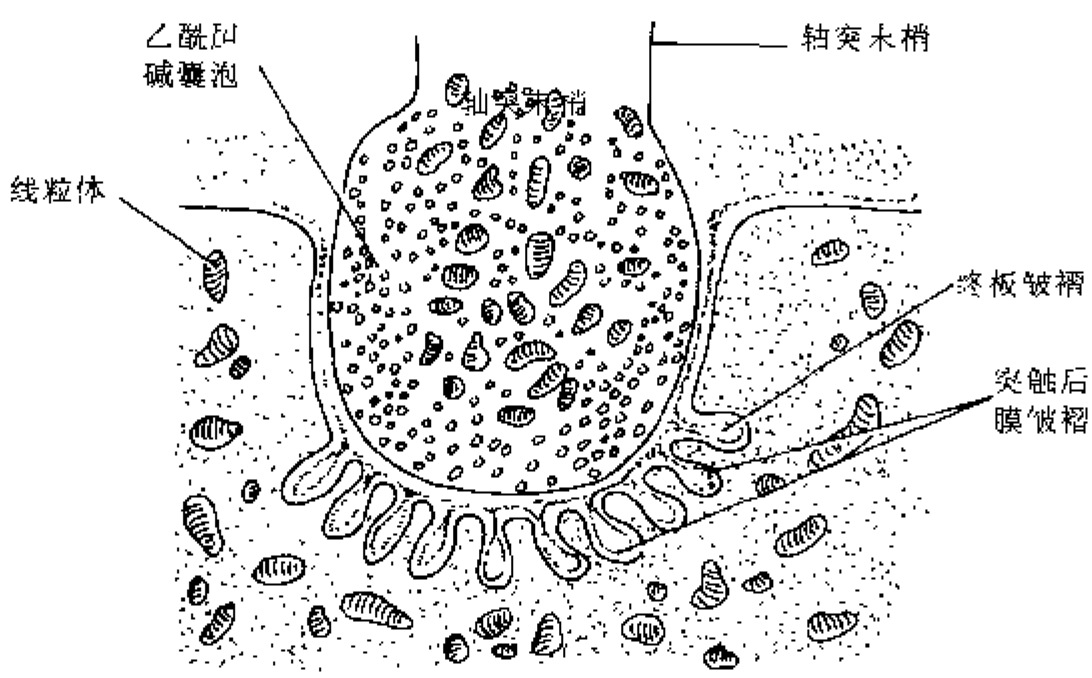


图 1-36　神经肌肉接头结构

(1) 运动终板的光镜结构（沿肌纤维长轴所作切片）

(2) 电镜结构

（一）神经肌肉接头的结构

神经肌肉接头的突触前部分由神经终末组成。来自脊髓前角、脑干运动神经核的 α 运动神经元的轴突，在它们到达所支配肌肉的肌纤维附近，失去髓鞘，并分成爪状细支进入肌纤维表面膜的沟巢内。神经终末的顶端部呈杵状膨大，并由许旺细胞膜覆盖。神经终末内含有线粒体、神经细丝、细管和大量散在分布的球状突触小泡。这种小泡由单层膜包裹，大小不等，内含 6 000 ~ 10 000 个分子的乙酰胆碱。当神经兴奋抵达时，ACh 将随突触小泡的破裂而吐入突触间隙。

神经肌肉接头的突触后部分，由肌细胞膜表面特殊分化的终板所构成。终板又包括内膜和底板两部分。底板为肌纤维内肌浆的特殊化堆积区，内含大量的肌细胞内膜核、线粒体、核糖体和胞饮囊泡；内膜则向肌浆内垂直凹陷，构成特殊的栅栏状，每个栅可被视为肌膜的一个皱褶，每个皱褶之间互有狭小的裂隙分隔。每个皱褶的表面分布着 ACh 受体，其密度为 $10^4/\mu m^2$。每个受体分子的蛋白质能与 2 个分子的 ACh 结合。ACh 与 ACh 受体的结合将迅速地引起突触后膜上膜电位的改变而产生终板电位。此为肌纤维收缩的基础。

神经肌肉接头的突触前、后膜之间存在一个裂隙，称为突触间隙或初级突触间隙。突触后膜上每个肌膜皱褶之间的裂隙称为次级突触间隙。初级和次级突触间隙中均分布着乙酰胆碱酯酶，它水解突触小泡释放的 ACh，成为乙酸和胆碱，仅保留少量的 ACh 弥散至突触后膜上的 ACh 受体结合。这些解剖结构的特殊化，保证了正常神经肌肉接头的兴奋传递。

（二）神经肌肉接头的兴奋传递

运动神经终末的轴浆内，胆碱和乙酰辅酶 A 在胆碱乙酰化酶和 ATP 的参与下合成 ACh。这些 ACh 的大部分将贮存于突触小泡中，然后，随神经兴奋与功能不同而分布，一部分分布于突触轴膜缘部，一部分分布于轴突的中央部；还有一部分呈游离分散于突触前神经终末的胞浆内，与突触小泡互成平衡关系。当神经冲动抵达神经终末时，神经终末内的突触小泡将 ACh 吐入突触间隙。这种突触小泡释放 ACh 的能力受钙离子浓度的影响，钙通道的开放将促使 ACh 的释放；镁离子浓度增高则抑制 ACh 的释放。ACh 酯酶分布于初级和次级突触间隙内，分布密度为 $2\,500/\mu m^2$ 结合点。当神经兴奋时，突触前的小泡突触 ACh 进入突触间隙。当 ACh 弥散到突触后膜时，两个分子的 ACh 与一个分子的 ACh 受体结合。继之，随离子通道的关闭而使 ACh 与受体脱落。由于突触前释放的 ACh 浓度远远超过 ACh 胆碱酯酶的密度，因此，通常情况下，ACh 仅在突触后膜沿皱褶顶端和向深部弥散 $0.3\mu m$ 时即可引起细胞膜钾、钠通透性的改变，细胞的 K^+ 外溢，而大量 Na^+ 进入细胞内，引起细胞膜的去极化，膜内外之电位差可达-90mV。由于细胞内外的离子梯度，即形成电位的扩大和肌肉的收缩。静息时，突触前膜有少量的突触小泡（量子单位）自发地释放 ACh，并引起突触后膜的兴奋而产生电位，这种电位称为小终板电位（minuature end-plate potential，MEPP）。一次神经兴奋到达神经终末时，可引起突触前神经终末内 200～400 个量子释放，产生 200～400 个小终板电位的同时叠加而使运动终板区的肌纤维产生收缩，即动作电位。数个运动单位的神经肌肉接头同时兴奋和肌纤维收缩则可引起肌肉的收缩。

（徐广润）

第十三节　自主神经系统

自主神经系统又名植物神经系统，分为来自脊髓胸、腰段的交感神经及来自脑干、骶髓的副交感神经两部。两者均与下丘脑紧密联系。自主神经是在大脑皮质的调节下通过下丘脑及脑干、脊髓各节段，以对立统一的规律，支配机体平滑肌及分泌腺，调节一切生理活动，维持机体内环境的平衡和配合全身躯体神经活动，是整个神经系统不可分割的一部分。

一、中枢自主神经系统

（一）自主神经中枢在大脑皮质中的分布（图 1-37）。

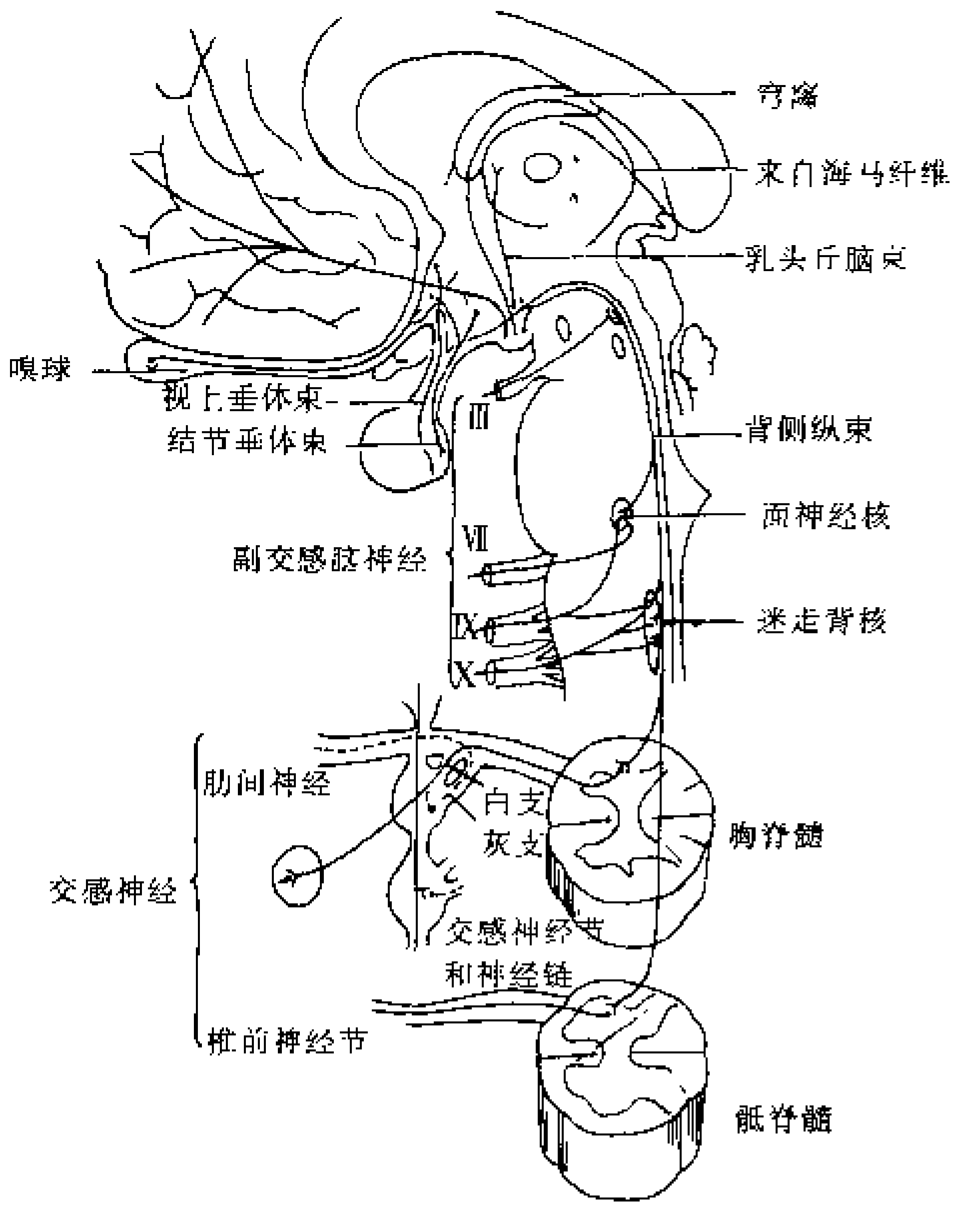


图 1-37 中枢自主神经系统的组成

大脑皮质许多部位有调节自主神经的功能，而且与躯体的运动及感觉系统有密切联系。实验证明当刺激大脑皮质第 6 区时肠蠕动增强，甚至引起肠套叠，刺激穹窿回的 24 区时引起血压、心率和呼吸变化，瞳孔散大，立毛反射等改变。脑血管病后遗症偏瘫侧常常发现血管运动异常，排汗障碍等自主神经功能失调症状，当刺激第 8 区时出现瞳孔散大，两眼向刺激的对侧共同偏视。从这些事实可以证明大脑皮质有广泛的自主神经中枢。

（二）皮质下中枢

自主神经的皮质下中枢主要位于下丘脑。下丘脑的外侧部和后部交感神经的调节中枢，实验证明刺激此部位特别是丘脑后部产生代谢功能增强，情绪紧张、瞳孔散大、立毛肌反射、心率加快、血压升高、呼吸快而深，胃肠与膀胱功能受抑制。相反破坏了下丘脑的后部时则出现与上述症状相反的表现，如情绪抑郁、昏睡、内脏活动减弱、体温降低、心率变慢、血压下降等。

副交感神经的皮质下中枢位于下丘脑的前部和内侧部，包括视上区、视前区以及灰结节的脑室部，调节副交感活动。在上述区域受刺激时产生心率减慢、血管扩张、胃肠与膀胱张力和运动增强。

此外在下部脑干的网状结构中还有心血管运动中枢、呼吸中枢以及呕吐、咳嗽、喷嚏、吞咽、吸吮等各种内脏反射中枢。

二、周围自主神经

周围自主神经系统是中枢自主神经系统的效应部分，包括交感神经和副交感神经。现就两者的解剖和功能简略介绍如下（图 1-38）。

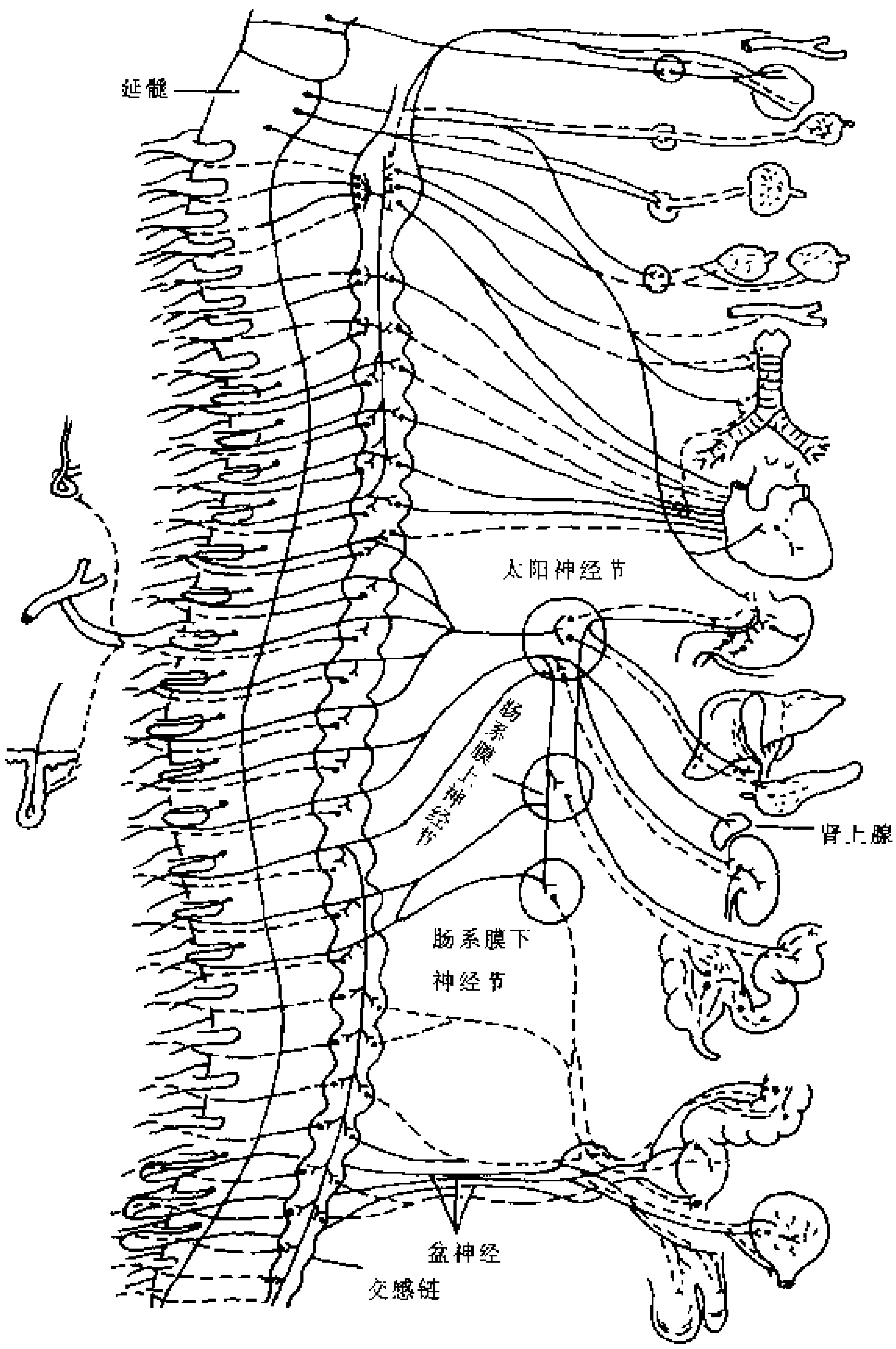


图 1-38 自主神经系统

（一）交感神经

交感神经的皮质下最高中枢为下丘脑的后部。交感神经的节前神经元起始于 C8 至 L2 节段的脊髓侧角神经细胞，由此发出有髓鞘神经纤维，经前根和白交通支进入脊柱两旁的

交感神经节（椎旁节）。交感神经节依其部位不同可分为两种。

1. 椎旁节 共22～24对，其中颈节3对（上、中、下颈节）、胸节10～12对、腰节3～4节、骶节4～5对，尾部可有不成对神经节1个。下颈节往往与第1胸节合并，成为星状神经节。椎旁节位于脊椎两旁，节间有神经纤维相连，构成交感神经链。

2. 椎前节 位于腹腔与盆腔脊椎之前，如腹腔节、肠系膜上神经节、主动脉肾节、膈神经节和肠系膜下神经节。进入椎旁节之白交通支纤维可有三种不同去路：①一部分纤维与神经节内细胞发生突触，换神经元后，节后纤维经同节段的灰交通支进入脊神经，支配皮肤内之汗腺、血管及立毛肌；②另一部分纤维于进入的节内沿交感神经链上升或下降几个节段后，再与神经节内的细胞发生突触，发出节后纤维至头面部汗腺、血管、瞳孔散大肌及唾腺；还有一部分纤维组成神经丛——心神经丛、肺神经丛、食管神经丛，分布至心脏、肺、食管等；③小部分纤维仅通过交感神经链，经大、小内脏神经至腹腔各神经丛，终止于椎前神经节，再发出节后纤维分布至腹腔与盆腔内脏器官及血管。亦有极少数纤维再穿过椎前神经节直至所支配的脏器内部，构成内脏神经节，如膀胱内即有交感神经细胞。

交感神经的功能包括传递内脏的痛觉、部分的胀痛和压觉，其冲动常起弥散的、无明确定位的功能作用。内脏的疼痛可以引起体表的反映和牵涉痛的发生。交感神经的兴奋，其神经末梢释放肾上腺素，引起所支配器官的弥漫性功能紧张增高，表现为瞳孔散大，眼裂增宽，眼球突出，心跳加快，内脏和皮肤血管收缩，血压升高，呼吸加快，支气管平滑肌放松，支气管扩张，胃肠道蠕动、分泌功能抑制，血糖升高，凝血时间缩短，脾脏收缩，周围血容量增加等一系列反应。因此，简单地说，交感神经的兴奋引起机体的消耗增加，器官功能的活动增强。

（二）副交感神经

副交感神经可因其神经元位置不同而分三部分。

1. 中脑组 该组的神经元位于中脑动眼神经的爱-韦氏（Edinger-Westphal）核内，其节前纤维经动眼神经而终止于眶内的睫状节，再由此节的神经细胞发出纤维至瞳孔括约肌及睫状肌。

2. 延髓组 延髓的上涎核发出的节前纤维经与面神经一部分纤维构成鼓索神经至下颌下神经节，节后纤维自颌下神经节分布至颌下腺及舌下腺；另一部分纤维经岩大神经至蝶腭神经节，其节后纤维分布至泪腺及软腭、鼻腔黏液腺。延髓的下涎核发出纤维经舌咽神经及岩小神经至耳神经节，其节后纤维终止于腮腺。延髓的迷走神经运动背核的纤维经过迷走神经而终止于心脏、气管、支气管、胃肠等内脏的终端神经节；迷走神经的神经节皆在各终末器官内，故其节前纤维甚长，而节后纤维极短。

3. 骶髓组 自骶2～4节段的侧角细胞发出的节前纤维前根，构成盆神经—盆神经丛而终止于膀胱、直肠、生殖器内部或邻近的神经细胞。副交感神经亦通过两个神经元而支配有关内脏，但有些神经元位于内脏以外，如睫状神经节；有些位于内脏以内，如胃肠、膀胱等的壁内终端神经节。

副交感神经较交感神经具有相对的专一性。副交感神经的兴奋，引起副交感神经末梢乙酰胆碱的分泌，所以副交感神经亦是乙酰胆碱能神经的一部分。该神经的兴奋引起所支配脏器的保护作用和功能的抑制。表现为瞳孔缩小，唾液分泌增加，心跳减慢，血管扩

张，血压降低，胃肠蠕动和消化腺分泌增加，以增进吸收功能，膀胱与直肠收缩，促进废物的排泄。总之，副交感神经的兴奋可抑制机体的耗损，增加积贮，完全与交感神经起相拮抗作用。

上述器官的神经支配都是由交感、副交感神经这对矛盾着的两个方面相互作用所维持和调节的，任何一方面的太过或不足均可引起机体的功能失调。因此，在大脑皮质影响下的自主神经的功能调节在维持机体的完整、协调中有着极其重要的意义。

（徐广润）

参考文献

1. 张培林主编．神经解剖学．北京：人民卫生出版社，1987
2. 唐竹吾主编．中枢神经系统解剖学．上海：上海科学技术出版社，1986
3. 蒋文华主编．中枢神经解剖学．上海：上海医科大学出版社，1992
4. 史玉泉主编．实用神经病学．第二版，上海：上海科学技术出版社，1994
5. 黄克维，吴丽娟主编．临床神经病理学．北京：人民军医出版社，1999
6. Peter Duus（刘宗惠，胡威夷等译）．神经系统疾病定位诊断学—解剖、生理、临床．第六版，北京：海洋出版社，1995
7. Chusid J G. Correlative Neuroanatomy &Functional Neurology. 18th edition, USA: Lange Medical Publications, 1982
8. 王笑中，焦守恕．神经系统疾病症候学．见：王笑中、焦守恕主编．神经系统症候学．北京：人民卫生出版社，1979

第二章　神经系统疾病诊断原则

近年来由于神经影像学、神经电生理学、脑脊液细胞学、感染性疾病的病原学和自身抗体血清检测、神经肌肉活组织检查、神经心理学及基因诊断技术的迅速发展和用于临床，对神经系统疾病不论在解剖定位诊断或病因病理诊断上均提供了准确而快捷的手段。如以前只能在尸检才能诊断的 Binswanger 痴呆或白质稀疏症，现已能在生前经神经影像学及神经心理学检测做出诊断。一些急性病毒性脑炎已可借聚合酶链反应（PCR）检测 CSF 中病毒 DNA 或借血清间接免疫荧光法检出的抗体而及早弄清是何种病毒感染。尽管有了这些先进的检查措施，但怎样结合患者病情选择使用，仍须遵循一定的规律，才能及时获得准确的诊断。

第一节　诊断原则和步骤

对于神经系统疾病，一般先做出解剖定位诊断，即先明确病变在神经系统的具体部位；然后再进一步做出病因病理诊断，即究竟患有何种疾病。目前多数神经科临床医生均按这两个步骤进行诊断。因为这种思考方式，对神经系统疾病的确诊既合乎逻辑，也较便利。

一、定 位 诊 断

神经系统疾病的临床定位，要依靠仔细的神经系统检查，然后将所有阳性体征和症状加以归纳，最后判断出在神经系统受损的确切部位。关于神经系统不同部位损害会出现哪些临床表现，在一般教科书或有关定位诊断的专著中均有详细的介绍，本章不拟赘述，仅就定位诊断过程中，常须注意的几个普遍原则加以介绍。

1. 首先考虑所有的阳性体征能由神经系统一个病变部位来解释，如患者双下肢明显神经根性疼痛，会阴和马鞍区痛觉缺失，双侧提睾反射消失，并伴小便失禁，应考虑为圆锥马尾病变。由于马鞍区痛觉缺失，两侧对称，故病变可能源于圆锥。又如患者左侧上肢尤其手肌萎缩明显且呈爪状，同侧肱二、三头肌腱反射消失，左侧 $C_3 \sim T_5$ 感觉分布区呈半马褂式痛觉缺失，故其解剖定位应在左侧脊髓 $C_3 \sim T_5$ 节段内且以后角为主包括前角区域有一纵行损害。以上两例均不能将神经系统损害，既定位于多发单个外周神经，同时又定位于脊髓，这会为下一步进行病因病理诊断带来困难。

有时临床定位仅在神经系统一个部位，但影像学检查可能为几个位置受损。如一例患者检查为右侧轻偏瘫，临床定位于左侧基底节区，而脑 CT 显示左侧丘脑病变，可能为肉芽肿，同时在右侧枕叶也有一小低密度灶。由于在下眼睑发现一个小结节，经活组织检查为活囊虫。再经酶联免疫吸附试验（ELISA）血清囊虫病抗体检测为阳性，故确诊为脑囊虫病。由于此病可在脑内有多数损害，右枕区虽有病灶，但并无临床表现。

对脑血管疾病的临床定位，除将受损部位加以诊断外，尚应明确受损的血管，这在缺

血性卒中更为重要。但这并非易事。如颈内动脉阻塞和大脑中动脉阻塞的临床表现相似，使两者颇难区别。我院曾就临床诊断为颈内动脉阻塞者16例，但经血管造影证实者仅9例；临床诊断为大脑中动脉阻塞者31例，经血管造影确诊者仅10例（李大年等1981）。引起这种结果的因素颇多。另有学者对60例脑梗死患者均经肱脑血管造影观察入颅的4条大血管，结果并非均系单一血管阻塞或狭窄，而半数患者显示多条血管异常。其中以两条血管同时有病变者居多，但临床上仅出现一条血管特别是大血管的阻塞综合征（Alter M等1972）。这些现象表明选择合适的特殊检查手段，可以补充对定位诊断甚至病变性质的认识。

一般仅在分析神经系统检查阳性结果，的确难以一个部位病变解释时，才能考虑几个部位或广泛的损害。

2. 单个脑神经损害，多属周围神经病变。两个以上脑神经同时受损则多属脑干病变：如仅有一侧面神经瘫痪，多系周围性面神经炎。若同侧面神经及展神经同时瘫痪，则应考虑病变在脑干，尤其是脑桥病变。此时尤应注意有否锥体束征，以免漏诊交叉性瘫痪。如果两侧多数脑神经瘫痪而无长束体征，则应多考虑病变在脑干以外的颅底部，如颅底鼻咽癌、蛛网膜炎及多脑神经型GBS等。

3. 颈脊髓病变多无整齐的感觉缺失平面，可借上肢腱反射变化及感觉异常的区域做定位诊断。由于颈段脊髓内脊髓丘脑束在侧柱中呈有序的排列，由外向内依次来自下肢、躯干及上肢传导痛觉的纤维，然而病变损害在颈段的范围及程度并不一致，故感觉缺失在上肢的表现多不整齐或仅有局部感觉异常如麻木等。有时感觉缺失平面在第2肋间而误以为损害在$T_{2\sim3}$，甚至少数患者仅出现双下肢感觉减退而误以为是外周神经损害。此时应仔细检查肱二头肌（$C_{5\sim6}$）、桡骨膜（$C_{5\sim6}$）及肱三头肌（$C_{7\sim8}$）腱反射。如果肱二头肌及桡骨膜反射减弱或消失而肱三头肌腱反射亢进，则病变在$C_{5\sim6}$；若肱二头肌及桡骨膜反射均正常，而肱三头肌腱反射消失则病变在$C_{7\sim8}$。如果上述3种肌腱反射均亢进，则病变在C_4节段以上。

4. 对共济失调应区别是小脑性或脊髓性。小脑性和脊髓性共济失调均表现为肢体动作不准确及行走不稳，故易混淆。小脑损害者，除指鼻、快复及跟－膝－胫试验不准确外，常有眼球震颤、发声顿挫或吟诗状语言障碍。脊髓性损害则表现为四肢位置觉严重缺失，且闭目难立征尤为严重。

5. 有定位意义的特征性症候

(1) Lhermitte征　屈颈时出现麻木或触电样感觉异常发作。由颈部向背部、躯干及下肢放射。提示高段颈脊髓或颈椎病变。

(2) Beevor征　患者仰卧、压住患者前额，令患者用力抬头，如见脐孔上移为阳性。提示病变在T_{9-10}节段。患者常同时下腹壁反射（T_{11-12}）消失而上腹壁反射（$T_{7\sim8}$）存在。

(3) Brown－Sequard综合征　为脊髓半切综合征。受损侧脊髓肢体肌力减弱，深感觉缺失及锥体束征阳性；受损对侧肢体痛、触觉缺失，但肌力完好，且无锥体束征。

(4) Horner综合征　病变侧瞳孔缩小、上睑下垂、眼裂变窄、眼球凹陷、面部充血及无汗。提示病变在症状侧脑干、颈段脊髓或病侧颈内动脉壁。

(5) Bruns征　第4脑室底部受病变突然激压，诱发患者发作性眩晕、恶心、呕吐、眼球震颤及强迫头位。常见于第4脑室内囊虫病或带蒂室管膜瘤。

(6) Foster－Kennedy综合征　病变侧视神经萎缩，病变对侧眼底视盘水肿。提示病变

位于视神经萎缩侧的额叶底部。常见于该部脑膜瘤或局灶性蛛网膜黏连。

二、病因病理诊断

根据患者发病年龄、起病的急缓和进展的快慢、神经系统受损部位、首现症状、已知实验室检查结果、特殊检查发现、既往史、家族中有无同类疾病患者以及曾经用过何种药物治疗及其效果如何等病程及检查发现加以回顾，提出诊断要点，依次排列。然后进行仔细的病因病理分析，多可获得正确的疾病诊断。对于发病急速又有局灶性体征者多为脑血管性疾病；若发病较急又伴以发热感染等症候以炎性疾病最多。起病隐袭，进展缓慢，神经系统损害多呈束性者以变性或肿瘤性病变多见。病程起伏波动显著者常属脱髓鞘性或神经肌肉接头疾病。有家族史者，多从遗传性疾病考虑。如果同时存在其他器官疾病，也应综合分析，可能属于同一病因在不同器官系统的表现，常见于系统性自身免疫性疾病。

在分析病案时，应根据患者具体实际的病情表现及各项检查结果，从正反两面逐条逐病分析研究。一般先依次排除可能性较小的疾病，最后提出最可能罹患的疾病。若还有某些难以解释的现象或尚待进一步取得诊断依据，应迅速补充进行必要的检查措施，务求诊断明确。一旦确诊，患者所有的临床表现和各项检查结果，应该都能用该病解释。切忌稍有忽疏，勉强确诊或在分析病情过程中主观判断而导致误诊误治。对于疑、难、危、重疾病的诊断，不但要求准确，还要迅速及时，这就需要在病情分析包括鉴别诊断过程中，善于运用平日积累的大量基本知识和新的相关基础理论。这些资料均有利于迅速认识疾病本质以及当前患者所处的现实状况。一些既往经历过的实践经验和教训同样可以利用，并应按照循证医学的思考方式，正确寻找和运用有关的信息和资料研究病情，这不但有助于正确诊断，并且对及时提出治疗对策均有实际意义。

（李大年）

第二节 动态鉴别诊断

“动态鉴别诊断”（dynamic differential diagnosis）是80年代初Collins提出的一种疾病诊断方法。可用于各科疾病包括神经系统疾病的诊断。方法是以患者出现的症状或体征为中心，将神经系统不同部位结合各种病因进行分析。病因用VINDICATE 9个字母表示，以便记忆。这9个字母分别代表：V：血管性（vascular）、I：炎性（inflammatory）、N：肿瘤性（neoplasm）、D：变性和缺陷（degenerative和deficiency）、I：中毒和非特异性（intoxication和idiopathic）、C：先天性（congenital）、A：自身免疫和过敏性（autoimmune和allergic）、T：外伤性（trauma）、E：内分泌和代谢性（endocrine和metabolic）。根据症状和体征找出可能所患的一组疾病。最后根据诊断措施包括实验室、影像学和活组织检查等方法加以确诊。现以神经系统常见症候“肢体无力和瘫痪”为例，说明诊断及鉴别诊断的进行方式，以供参考。

先将发生肢体瘫痪可能发生在神经系统的位置分为：肌肉、神经肌肉接头、周围神经（包括根和丛）、脊髓、脑干和大脑。然后和VINDICATE联系起来，结果见表2-1。其次，可以根据肢体无力及瘫痪和体征的特点考虑几组疾病见表2-2。最后列出应该采用的实验室及影像学等诊断方法进行确诊。

表 2-1　神经系统不同部位与病因之间的鉴别诊断

	V（血管性）	I（炎性）	N（肿瘤性）	D（变性、缺陷）	I（中毒性）	V（先天性）	A（自身免疫）	T（外伤）	E（内分泌及代谢性）
肌肉	周围血管病	旋毛虫病	横纹肌肉瘤、癌性肌病	肌营养不良		家族性周期性瘫痪、肌强直症	多发性肌炎、皮肌炎	挫伤	甲状腺机能低下性肌病
神经肌肉接头			Eaton-Lambert 综合征、胸腺瘤		胆碱性、抗痉挛性药物		重症肌无力		
周围神经	缺血性神经病	白喉、麻疯、带状疱疹、丛性神经炎	神经纤维瘤、转移癌	B 族缺乏	铅、酒精	腓骨肌萎缩	结节性动脉周围炎、GBS	挫伤、撕伤、腕管综合征	糖尿病
脊髓	脊髓前动脉闭塞、主动脉瘤手术	脊髓炎、硬膜外脓肿、梅毒	原发性或转移性	脊髓空洞症、ALS、亚急性联合变性	放射性	Friedreich 共济失调、痉挛性截瘫、SMA	多发性硬化、红斑性狼疮	硬膜外血肿、椎间盘破裂、脊椎骨折	
脑干	基底动脉阻塞、动脉瘤	病毒性脑炎、结核、梅毒	原发性或转移性	延髓空洞症、ALS		基底凹陷症	多发性硬化、红斑性狼疮		
大脑	血栓、栓塞、出血、动脉瘤、A－V 畸形、静脉窦血栓形成	脑炎、脑脓肿、结核	原发性或转移性	老年前期及老年性痴呆	酒精、铅	脑性瘫痪、遗传代谢性疾病	多发性硬化、红斑性狼疮	挫伤、硬膜外、下血肿、脑出血	

表 2-2　与症状体征相关的各组疾病

症状与体征	疾　病
腱反射降低＋无感觉障碍	脊髓性肌萎缩、肌营养不良、重症肌无力、周期性瘫痪、急性脊髓灰质炎
腱反射降低＋上肢疼痛	臂丛神经炎、前斜角肌综合征、颈椎间盘脱出、脊髓肿瘤、脊椎结核、脊椎转移癌
腱反射降低＋下肢疼痛	坐骨神经痛、马尾肿瘤、转移癌、椎间盘脱出、多发性骨髓瘤、脊椎结核、盆腔肿瘤
腱反射亢进	脑血管疾病、脑及脊髓肿瘤、多发性硬化、肌萎缩侧索硬化、脑膜血管梅毒
腱反射降低＋感觉障碍	GBS、各类病因所致的周围神经病、脊髓或马尾肿瘤、早期脊髓空洞症、椎间盘脱出

病例分析举例

病历摘要　女性，43 岁。22 年前头晕、呕吐历时 3 个月。此后全身麻木，并被人发现双眼球粗大颤动。经住我院静脉滴注氟美松 15 mg/d，共 15 天，半年后症状逐渐消失，并能正常工作。2 年后右口角发麻，经静脉滴注氟美松数日而愈 。8 年前突然左眼视物不清并伴该眼胀痛，同时右上肢阵发性奇痒。脑 MR 示两侧脑部半卵圆中心及右顶枕叶白质内长 T_2 及脑干内点片状长 T_2。再次住入我院。检查发现双眼底正常，向两侧视时有粗大水平性眼球震颤，眼球各方向活动轻度受限。四肢肌力正常。共济运动正常。经甲基泼尼松龙冲击疗法，静脉滴注 1000 mg/d，共 5 天，继以口服泼尼松共 3 个月。眼球活动障碍逐渐恢复，但左眼视力未见好转。此后 2 年，左眼视物模糊，全身麻木及行走不稳时轻时重，一直口服泼尼松 20～30 mg/d。5 年前左眼迅速失明，背部重压感，腰部时而束带样感，四肢麻木，行走需人扶助，小便急并有便秘。经自行加大泼尼松剂量口服稍好转。4 年前来我院门诊复查：左眼底视盘苍白，边缘清晰，视力消失，眼球向右视时有轻度水平性震颤，四肢肌力佳，双巴氏征（＋）。1 年前再次左面部及左上肢麻木加重，右眼也感视力模糊。继续口服泼尼松 40 mg/d，症状渐渐改善。本次入院前发现右眼视力模糊加重，左背部重压感及腰部束带样感也加重已半个月。既往曾行腰椎穿刺查 CSF 共 4 次均无异常。

入院检查　神志清晰，激素貌。左眼视盘苍白，边缘清晰，视力消失；右眼底正常，视力 0.5。向两侧视时呈轻度水平性眼球震颤。四肢肌力正常，双下肢肌张力稍增高，四肢诸肌腱反射亢进，双侧 Hoffmann 征（＋），双侧巴氏征（＋），双侧踝阵挛（＋）。自 C_2 以下痛觉过度或减退。四肢位置觉正常。脑 MR 示双侧额叶及额顶叶、大脑侧室旁特别是左后部白质内示大小不等，直径 2～18mm，多数斑块点或圆点状病灶呈长 T_2 信号。中脑背盖部及中线两旁、脑桥结合臂及延髓斑点状病灶呈长 T_2 信号。无水肿及占位效应（图 2-1，2）。

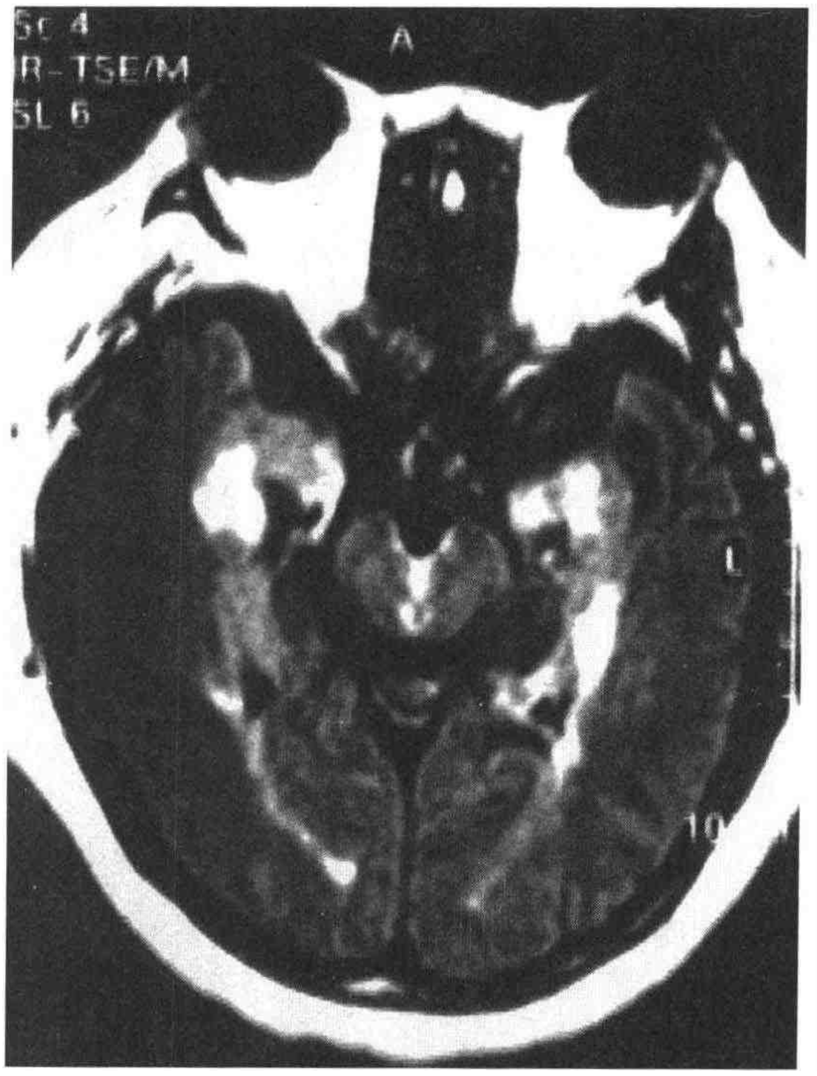


图2-1　MRI 压水 T_2WI：示双侧颞角旁白质内及中脑背盖部散在大小不一长 T_2 信号

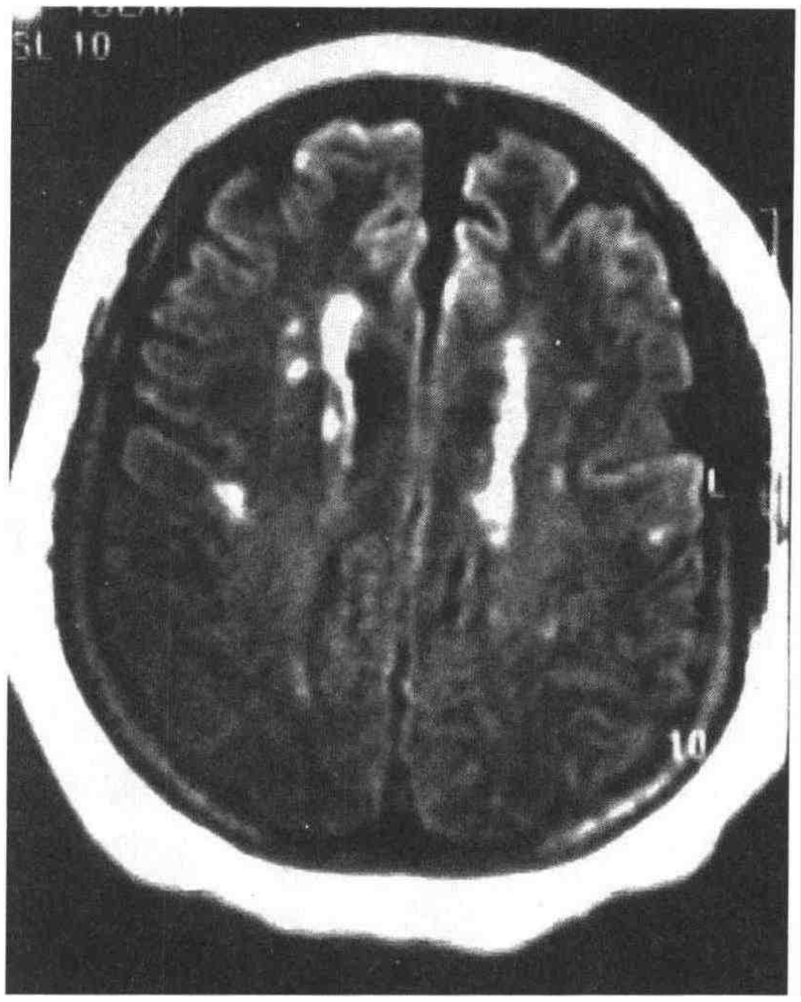


图2-2　MRI 压水 T_2WI：示双侧额、顶叶深部白质内多处斑片或点状长 T_2 信号

定位诊断　根据入院神经检查发现左眼视力丧失及视盘苍白，右眼视力减弱提示双眼视神经损害。眼球震颤可能病变累及脑干或小脑的传导束。另平 C_2 有一脊髓感觉缺失平面，背部重压感，腰部束带样感均提示脊髓多处受损。8 年前第 2 次住入我院时，曾查出双眼球运动障碍提示脑干损害。双侧 Hoffmann 征（+）及双侧巴氏征（+），既可由于脊髓，也可源于脑部损害。因此，本例在神经系统损害的位置应属多处。包括大脑、脑干、

脊髓及视神经等部位而难用一个病变部位来解释。上述损害部位也和本次及8年前脑部MRI的表现相符合。

病因诊断 从本例病史及检查结果可知有下列几个特点：①已有22年的病程。最初以头晕及眼球粗大震颤为主，历时半年而愈的。8年前以左眼视力障碍，右上肢发作性奇痒及眼球运动障碍再次住院并经治疗好转。5年前出现左眼视力丧失，四肢麻木，行走困难及小便急，经自行调整药物剂量稍好转。4年前来我院复查时，发现左眼底视盘已苍白，双侧巴氏征（+）。1年前再次左面部及左上肢麻木，且右眼也开始视力减退。本次来院则因右眼视力减退加重，背部重压感及腰部束带样感较前加重，故本例的临床症状有时加重，有时缓解或部分缓解，但一直未能痊愈而是症候重叠性加重；②每次病情加重，给予激素治疗或加大剂量，除第一次能痊愈外，其余4次均能部分缓解；③临床解剖定位诊断在中枢神经系统为多处损害。这和两次脑部MRI表现基本相符；④脑MR示病变均在白质，未见病变周围有水肿，也无占位效应，且属新、旧病变相重叠。病变大小不一，呈散在性分布；⑤4次腰椎穿刺查CSF，一般常规无异常，但未查寡克隆区带及免疫球蛋白。根据以上几点考虑患有多发性硬化症，并属复发缓解型。

在鉴别诊断中，本例应排除急性播散性脑脊髓炎、神经结节病、副肿瘤综合征包括进行性多灶性白质脑病等。为此可进行下述检查……

（李大年）

参 考 文 献

1. 李大年，韩丹春．颈动脉系统闭塞时临床诊断与脑血管造影的关系．中华神经精神科杂志，1981，14

2. Alter M，Kieffer S，Resch J，et al. Cerebral infarction，clinical and angiographic corelation. Neurology（Minneap），1972，22:590

3. Collins RD. Dynamic differential diagnosis. Philadelphia：JB Lippincott，1981，378～384

第三章　神经细胞及胶质细胞基本病理反应

第一节　神经细胞及其病理反应

一、神经细胞

锥体细胞、普肯野细胞、黑质细胞、前角细胞、脊神经节双极感觉细胞和下丘脑有分泌功能的细胞等都是神经细胞。它们的功能虽然各异，但在光学显微镜下，其形状仍有共同的特征。如皆有一条发自胞体轴丘的长轴突和由胞浆突起形成短而数目不等的树突。胞浆内的尼氏体和神经原纤维更是神经细胞特有的结构。由轴突和围绕其外的鞘膜组成神经纤维。髓鞘呈节段性包绕轴突称有髓神经纤维，脑、脊髓和周围神经多属此类。嗅神经的轴突无髓鞘包绕称无髓神经纤维。神经细胞的不同结构，须用不同的特殊染色技术才能清楚显示（图 3-1，2）。

二、神经细胞的病理反应

神经细胞对不同病因所引起的病理反应，多无特异性，但能反映损害的轻重程度。

1. 急性细胞肿胀（acute cell swelling）　常见于脑水肿。胞体增大，树突及顶树突变粗，胞核及核仁肿胀，尼氏体仍可着色，胞浆内有微小空泡（图 3-3）。

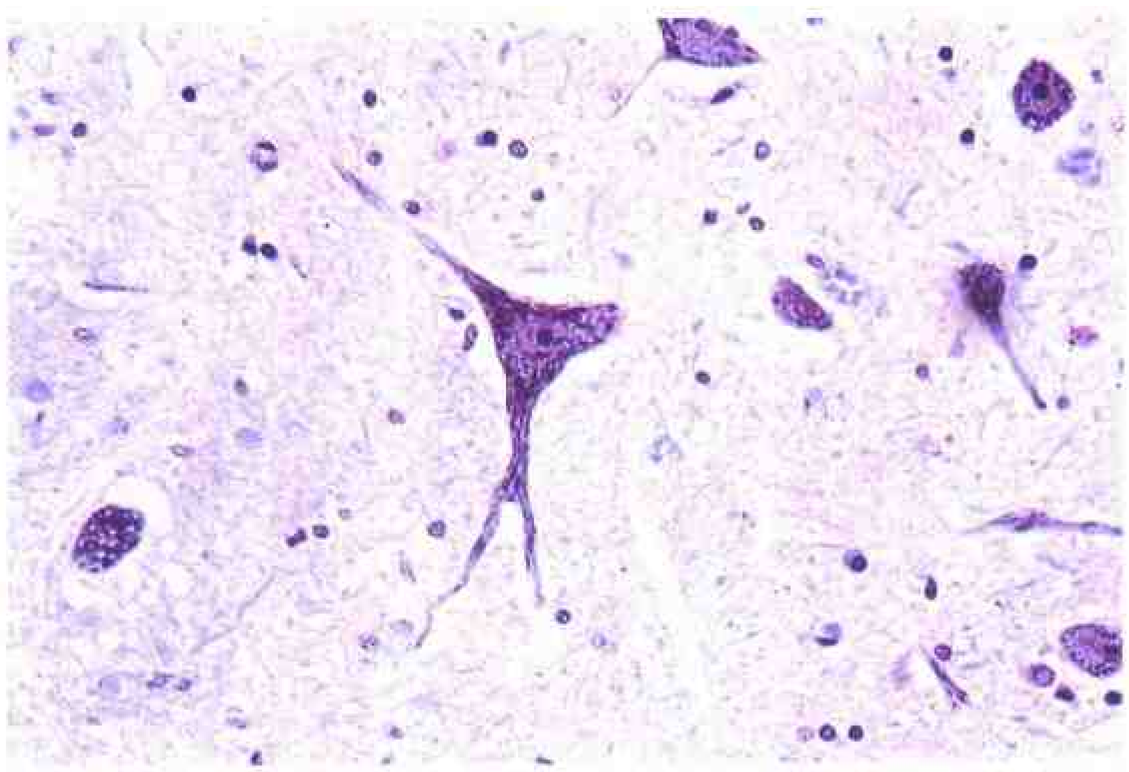


图 3-1　正常的神经细胞　尼氏×400



图 3-2 正常的小脑普肯野细胞 尼氏×400

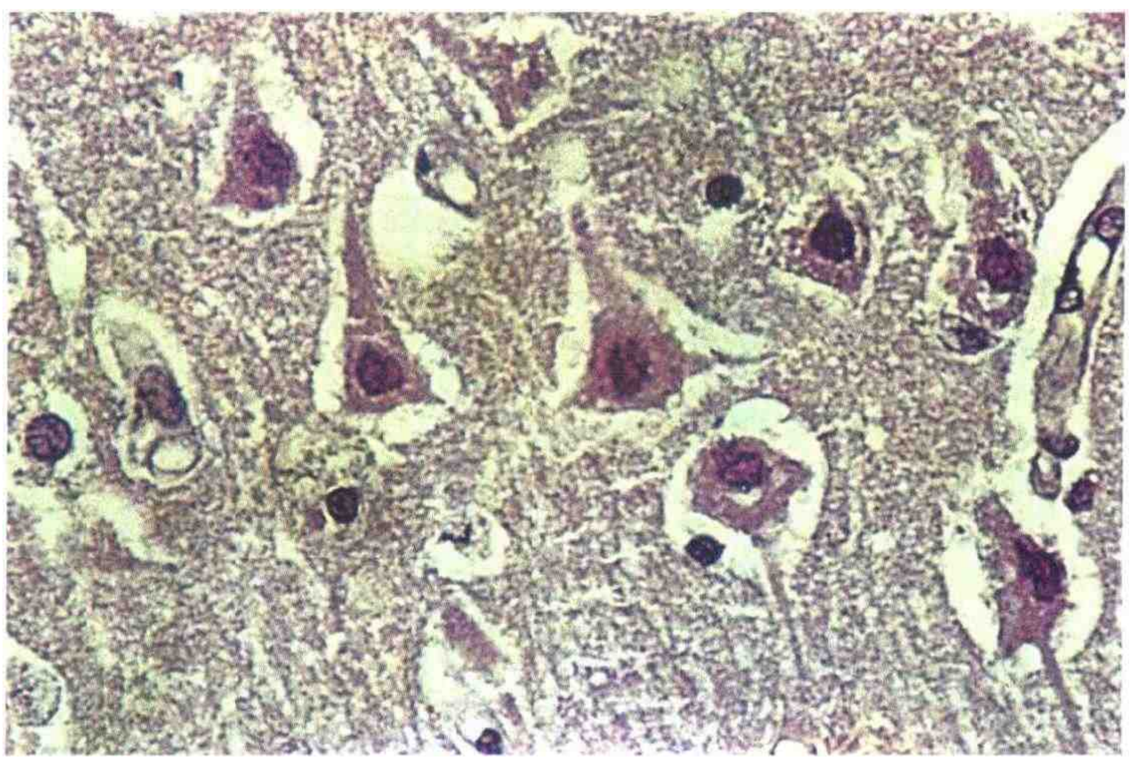


图 3-3 急性细胞肿胀 尼氏×100

2. 尼氏体溶解（chromatolysis） 常见于急性感染和中毒。胞浆肿胀，胞核偏移，尼氏体淡染，最后消失。消失的尼氏体主要在胞核周围称中央性尼氏体溶解，如尼氏体消失位于胞浆的周边称周围性尼氏体溶解，后者常见于 Guillain - Barré 综合征的前角细胞，为轴突损害引起的逆行性损害（图 3-4）。

3. 缺血性细胞病（ischemic cell change） 常见于脑部缺血缺氧，为不可逆性损害。胞体轻度缩小，胞核固缩、深染，呈三角形，核仁不易分清。胞浆内尼氏体消失呈均匀红色（HE 染色）或蓝色（尼氏染色），故又称均质性变（homogeneous change）（图 3-5）。最后胞核胞膜破碎，遗留淡影称鬼影细胞（ghost cell）。

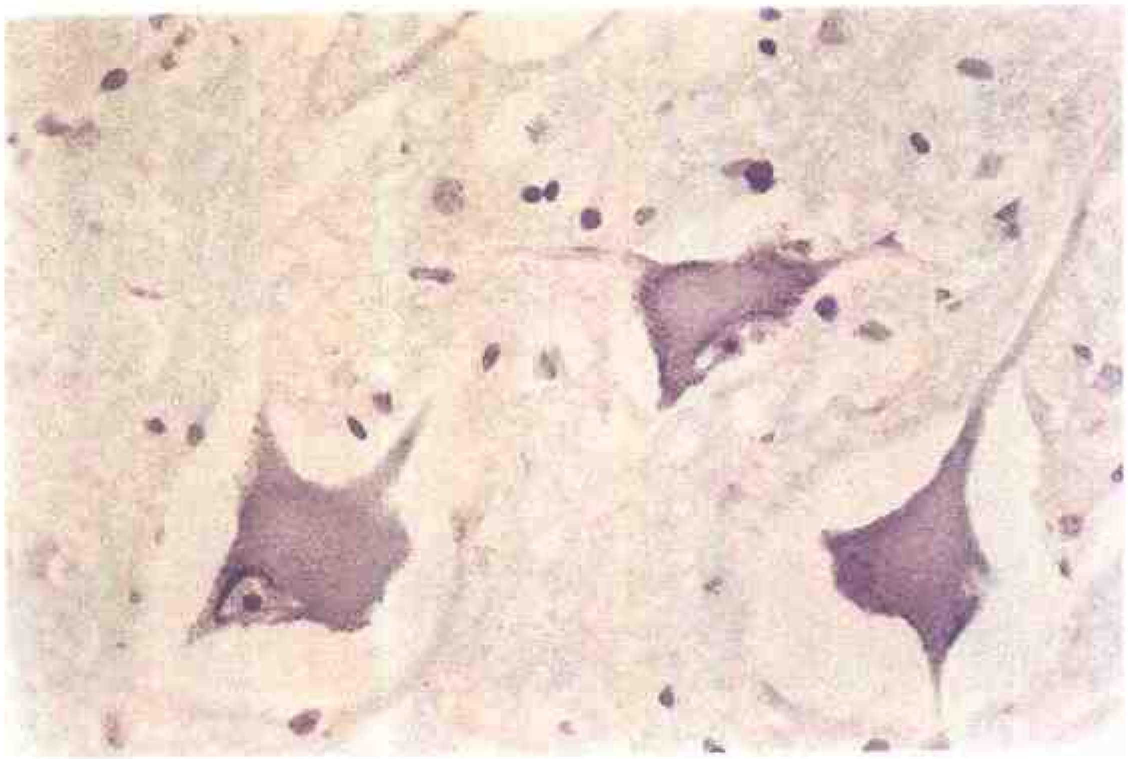


图 3-4 尼氏体溶解 尼氏 × 400

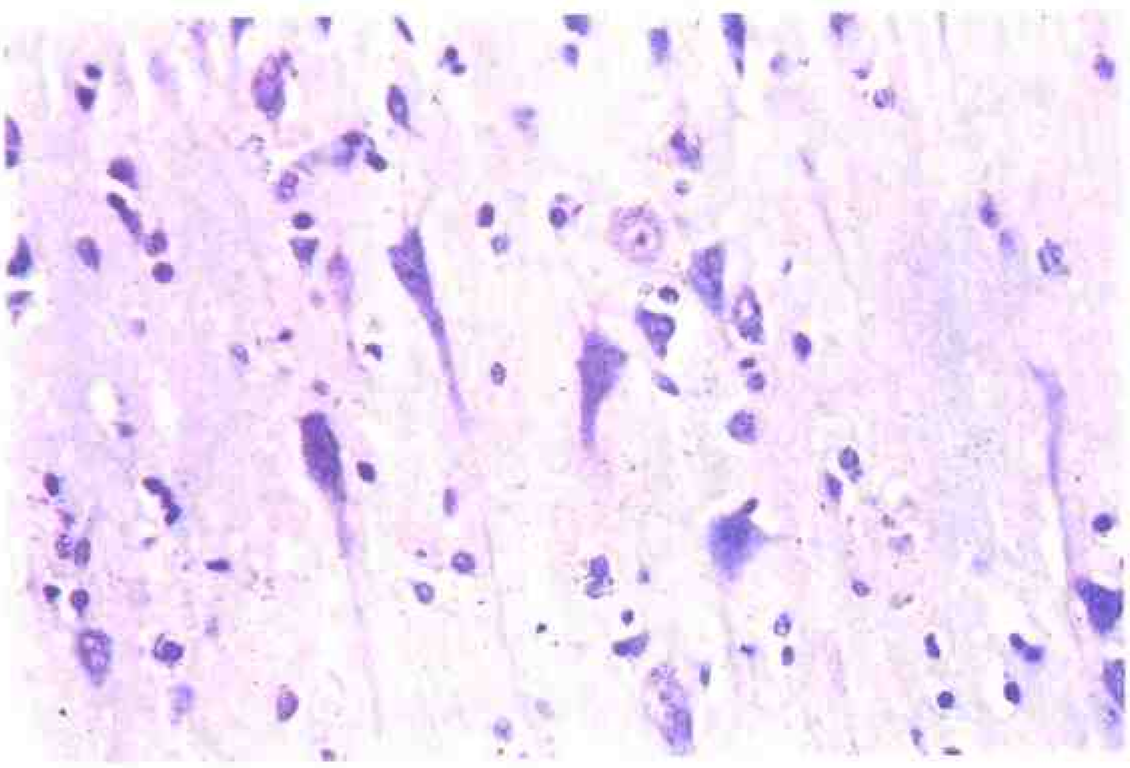


图 3-5 缺血性细胞病 HE × 200

4. 单纯性萎缩（simple atrophy） 见于慢性变性疾病。胞体及胞核变小皱缩，细胞变细变长且深染，最终细胞液化消失（图 3-6）。

5. 神经原纤维缠结（neurofibrillary tangle） 见于 Alzheimer 病的皮质神经细胞。镀银染色呈黑色。胞浆内变性的神经原纤维粗细不均，排列紊乱并伸入轴突和树突。重者呈球形、“鱼雷”或“仙人掌”状。细胞的其余部分变性消失。

6. 色素萎缩（pigment atrophy） HE 染色呈小亮晶颗粒，并将胞核挤至胞浆周边。因

含黏多糖类等物质，故用过碘酸－Schiff（PAS）染色呈红色。系胞浆内的代谢残留物称脂褐素（lipofuscin）。可见于正常人的下橄榄核。若大量分布于青少年脑部则属异常（图3-7）。

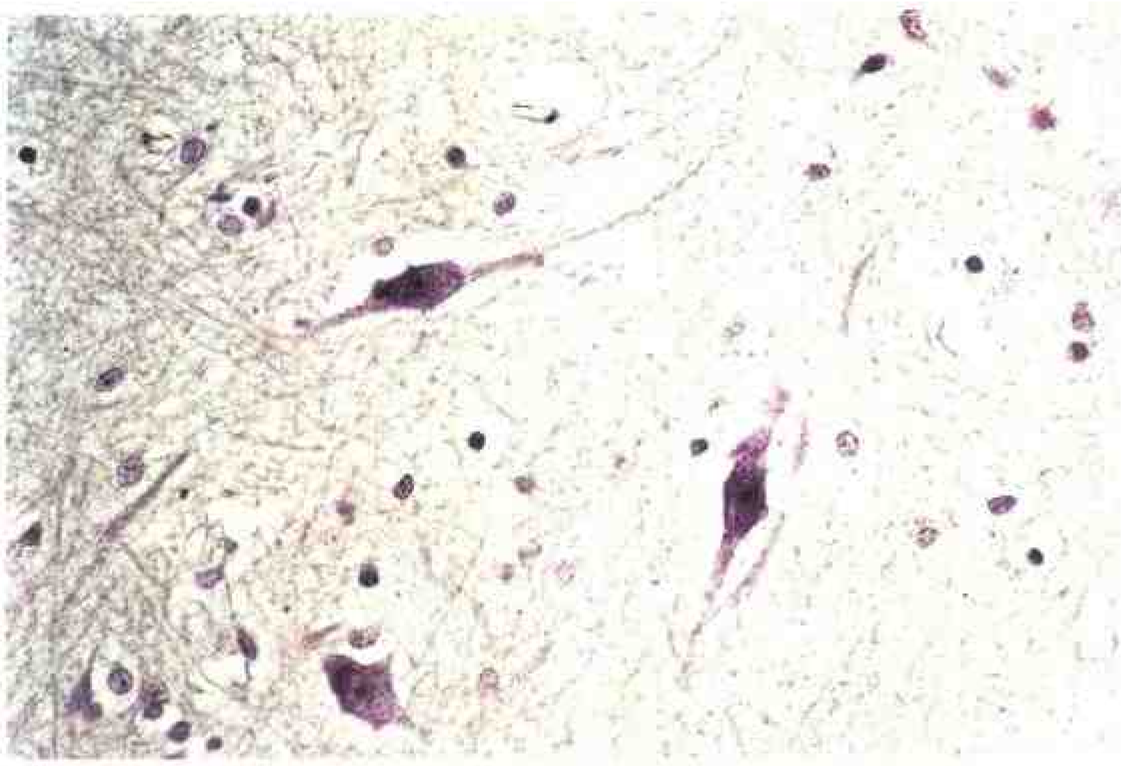


图3-6　单纯性萎缩　尼氏×400

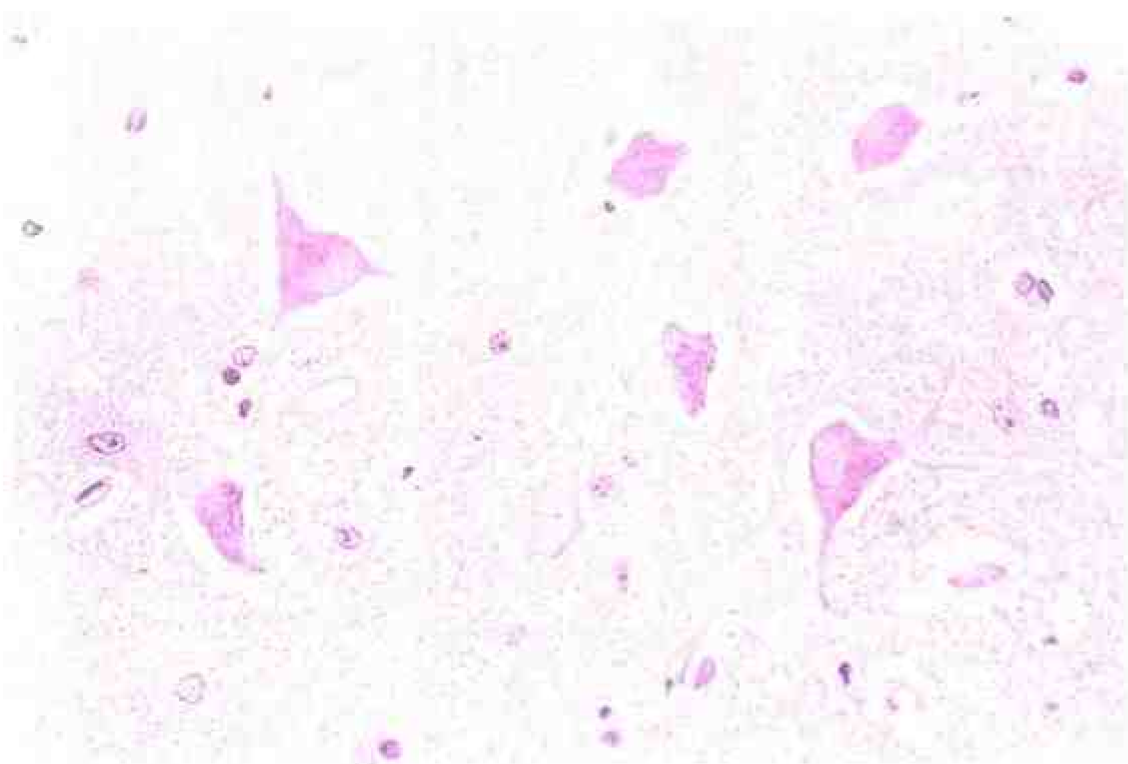


图3-7　色素萎缩-脂褐素　HE×200

7. 包涵体（inclusion body）　为细胞感染或遗传代谢性产物。位于胞浆或核内，可呈嗜酸性或嗜碱性。单纯疱疹性脑炎可见嗜酸性核内包涵体（Cowdry A型包涵体），狂犬病可在脑皮质及海马锥体细胞和普肯野细胞胞浆及核内查见嗜酸性Negri小体，Parkinson病纹状体细胞内皆有嗜酸性Lewy小体（图3-8），Lafora病则多在丘脑及下橄榄核等部位查见嗜碱性Lafora小体。这些包涵体的发现可做为确诊该病的重要依据。

8. 轴突和髓鞘病变　两者可同时受损，但程度可能并不一致。轴突用Bielschowsky银浸润法染色呈黑色。损害轻者呈肿胀、粗细不均或变弯曲，重者碎断呈块状。髓鞘常用

Weil、Loyez 或 Luxol 固兰（LFB）染色法，前两者显示黑褐色，LFB 显示蓝绿色。髓鞘受损多呈节段性。轻者肿胀、弯曲及淡染，重者髓鞘脱失呈白色无结构区。由于破坏的髓鞘富含脂酸能对锇酸着色，故可用 Marchi 染色法观察。一般髓鞘损伤后 2～3 周内较易显示，其后破坏的髓鞘被巨噬细胞吞噬移走而不能染出（图 3-9～11）。

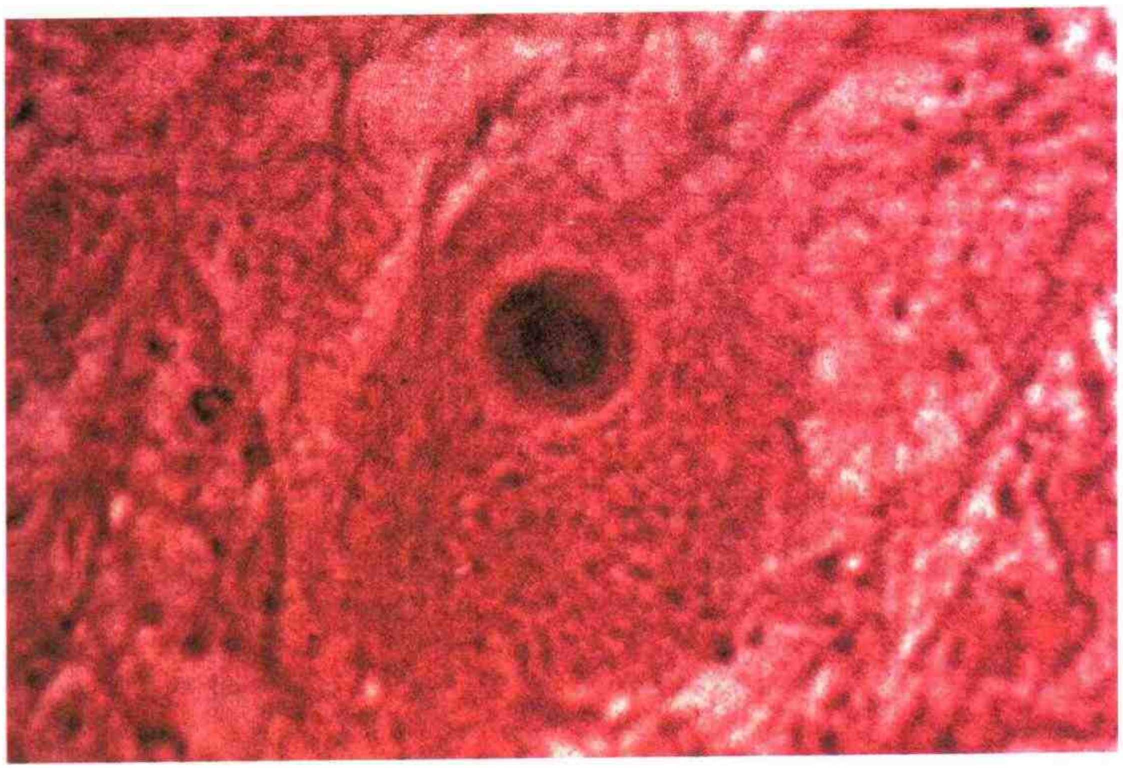


图 3-8 Lewy 小体 HE×1000 油镜



图 3-9 右延髓下部内侧髓鞘脱失 LFB×40



图 3-10　脊髓前根髓鞘肿胀及脱失　Weil × 200

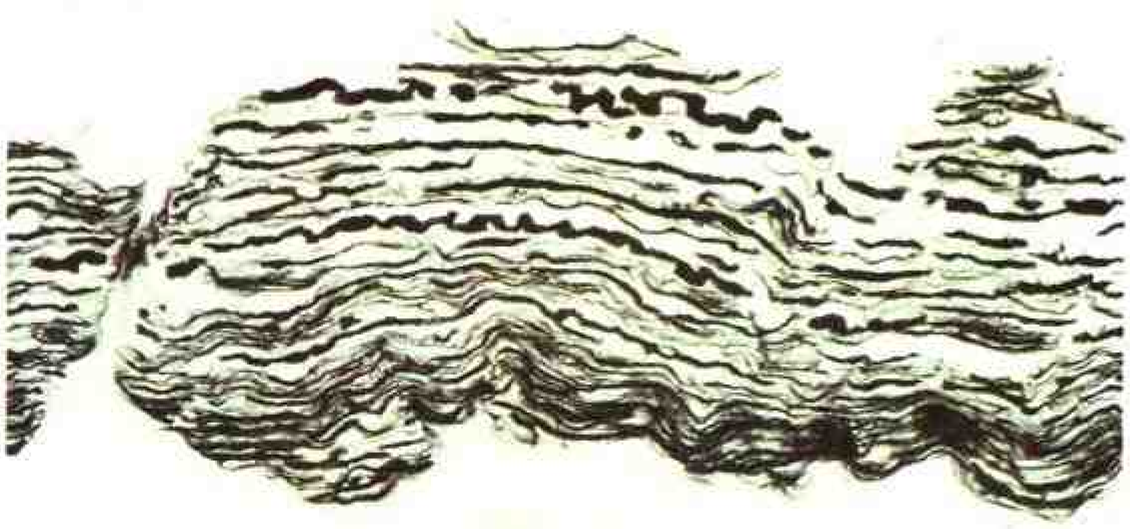


图 3-11　脊髓前根轴突肿胀、弯曲及碎断　镀银 × 200

（李大年）

第二节　胶质细胞及其病理反应

一、胶 质 细 胞

脑和脊髓的胶质细胞为星形胶质细胞、少突胶质细胞和小胶质细胞。覆盖在脑室系统和脊髓中央管壁上的室管膜细胞也属胶质细胞。星形胶质细胞分为原浆性和纤维性两种。原浆性星形细胞多在脑和脊髓的灰质中，纤维性星形细胞多在白质内。少突胶质细胞的胞突少且细，在白质中成行排列。小胶质细胞胞体小，内含胞浆少且呈双极或多极，存在于灰质和白质中。室管膜细胞为一单层柱状上皮细胞，在胚胎时期，其游离面上有纤毛发

出，成人时期基本消失。周围神经中的胶质细胞为卫星细胞和雪旺氏细胞，前者包绕神经细胞的胞体，后者和周围神经的髓鞘生成有关。

二、胶质细胞的病理反应

1. 肥大性星形细胞（hypertrophic astrocyte） 属增生性改变。胞浆丰富，胞体变长但边缘欠清晰。HE染色胞浆呈均匀伊红色，胞核增大数倍且偏位，常见于梗塞灶的周围（图3-12）。

2. Alzheimer细胞 为巨型星形细胞。其核为正常的2～3倍，核膜清晰，核质疏松，胞浆较少。既往将Alzheimer细胞分为两型：Ⅰ型核大可分叶，Ⅱ型核小不分叶，并认为是肝豆状核变性特征性的改变。现认为是星形细胞因病原刺激引起的急速增生性改变（图3-13）。

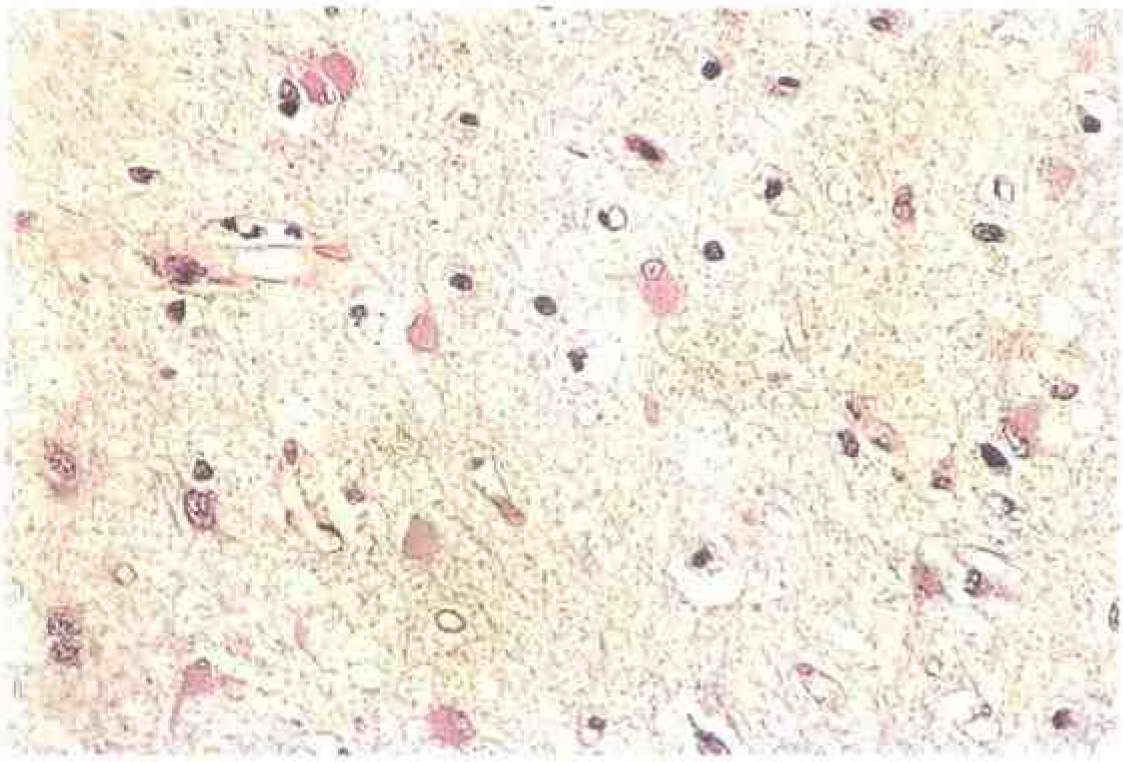


图3-12 肥大性星形细胞 HE×100

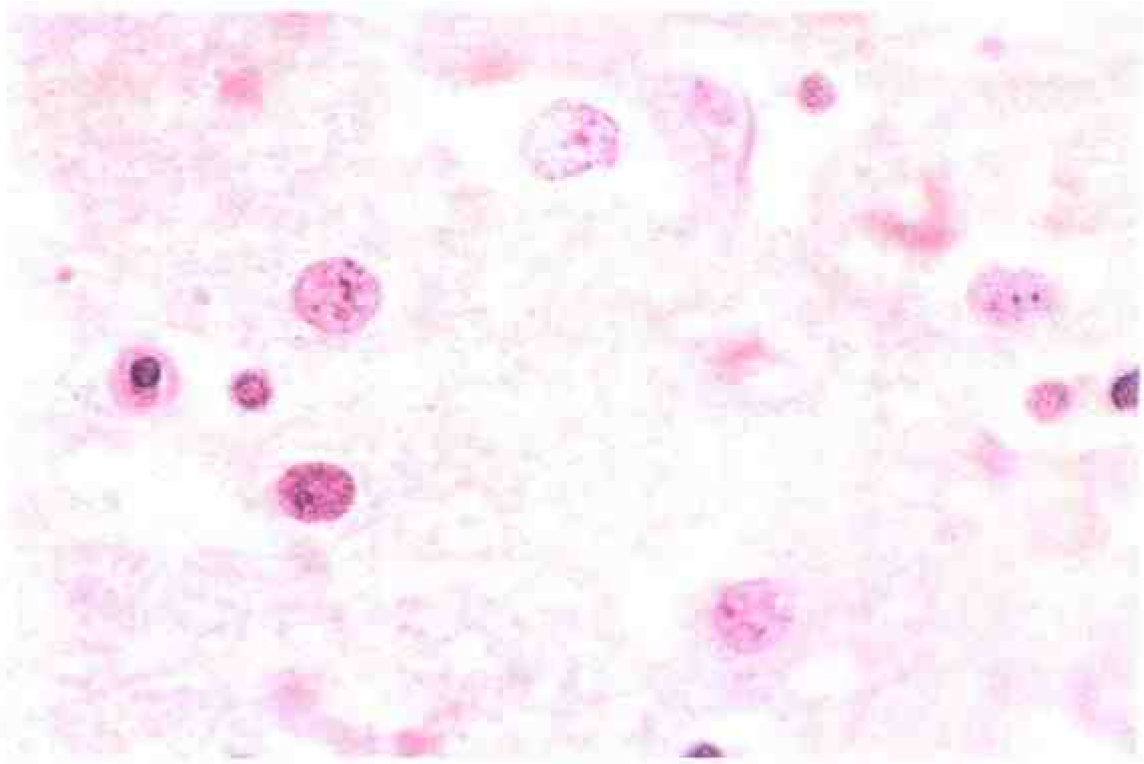


图3-13 Alzheimer细胞Ⅱ型 HE×1 000

3. Opalski 细胞 胞体巨大，直径可达35μm。呈卵圆或圆形，核小位于中央且深染，胞浆呈轻度泡沫状。此种细胞仅见于肝豆状核变性，但源于星形细胞、巨噬细胞或神经细胞尚未明确（图 3-14）。



图 3-14 Opalski 细胞 HE×1 000

4. 格子细胞（gitter cell） 来自小胶质细胞。胞体圆或椭圆形，胞浆丰满，胞核偏位。有吞噬作用。在 HE 染色过程中，胞浆内吞噬的脂质溶解，留有多个空泡，形同空格因而得名。常成群见于急性梗死灶的边周（图 3-15）。

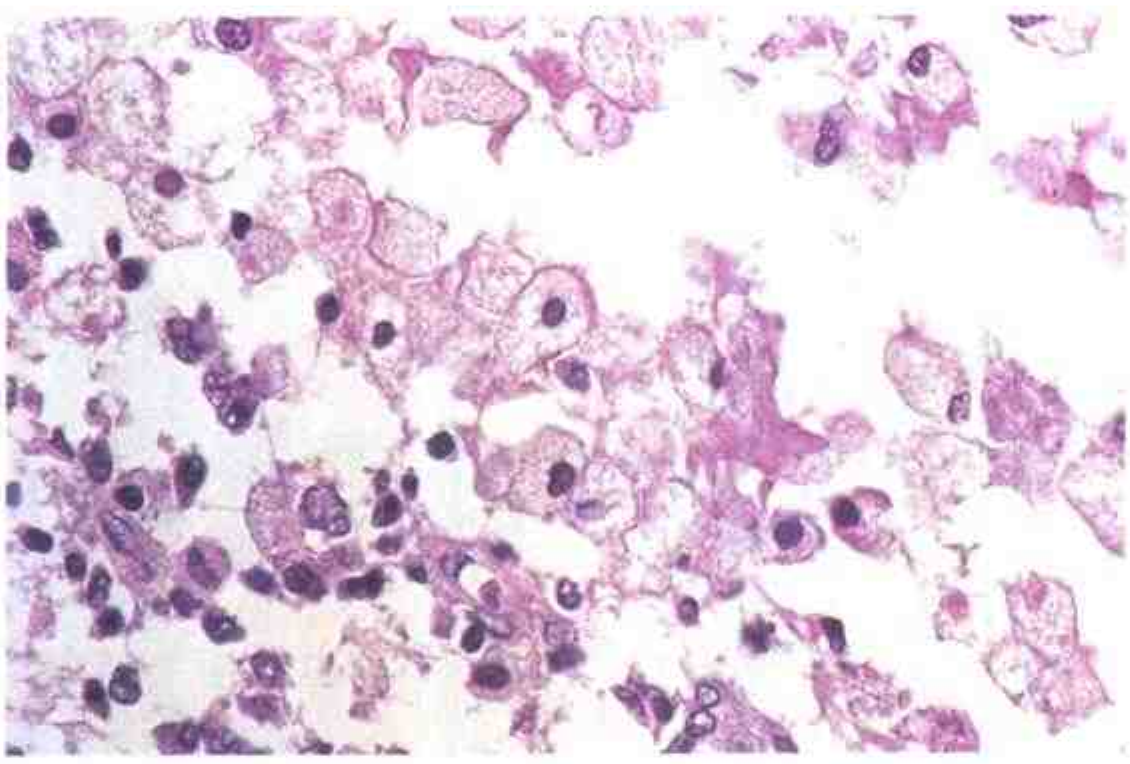


图 3-15 格子细胞 HE×100

5. 嗜神经现象（neuronophagy） 神经细胞迅速分解死亡时，其胞体及树突近端被数个小胶质细胞及其衍化而来的棒状细胞或巨噬细胞围绕侵袭称嗜神经现象。棒状细胞胞体

呈短棒或肾形（图 3-16）。

6．卫星现象（satellitosis） 神经细胞轻度受损时，胞膜凹陷处被数个胞体稍增大，胞浆稍增多的少突胶质细胞围绕称卫星现象。但在正常大脑皮质第 5、6 层和某底节神经细胞偶可见及，应与病理性者区别（图 3-17）。

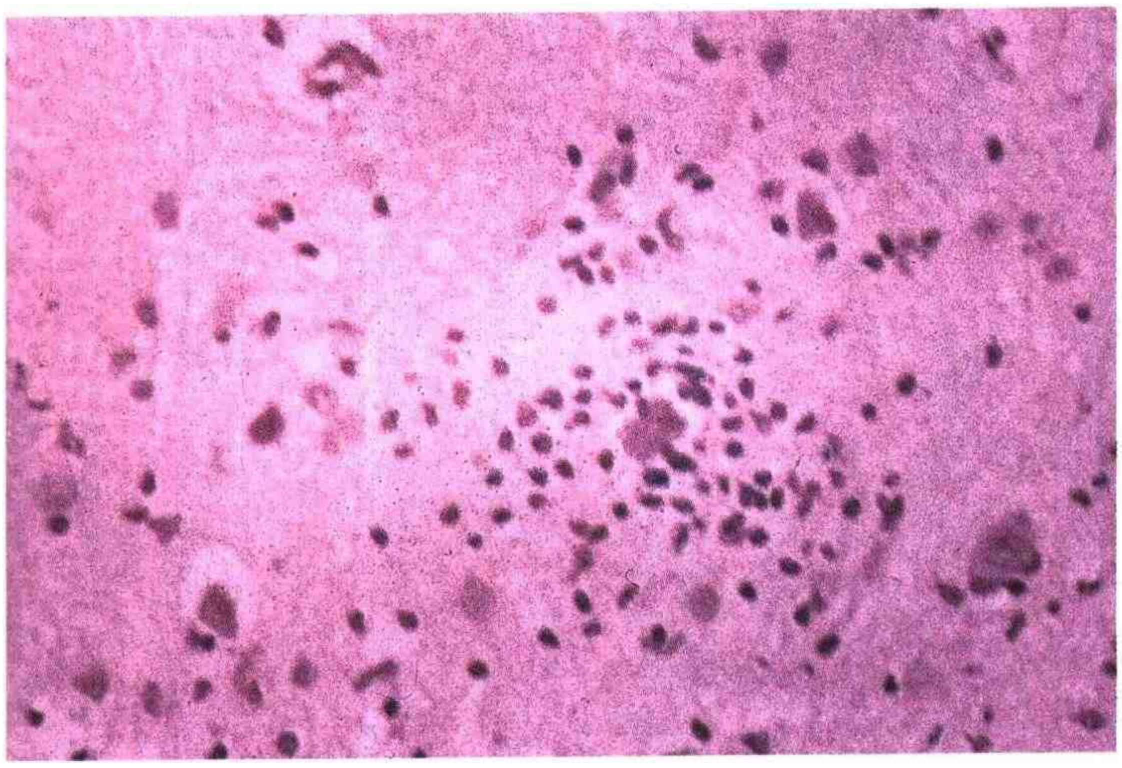


图 3-16 嗜神经现象 HE×100

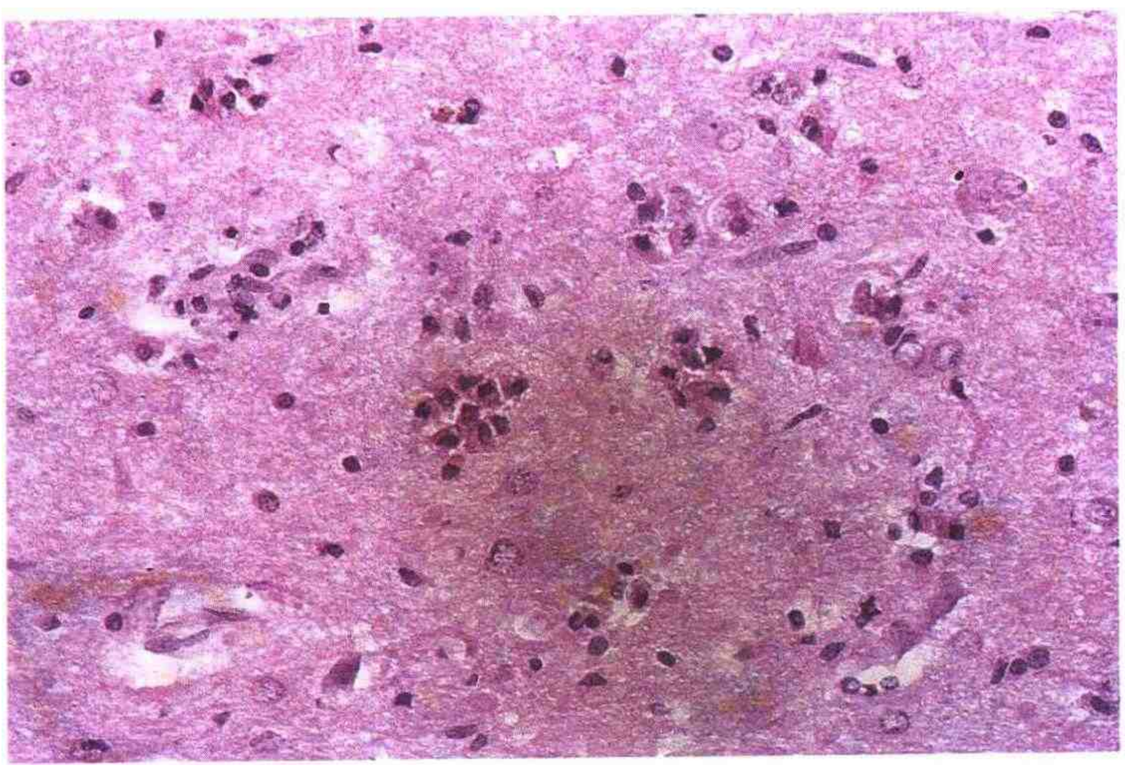


图 3-17 卫星现象 HE×200

7．胶质结节和胶质纤维增生 数个胞体变小、深染的星形细胞聚集称胶质结节。由大量原浆性、纤维性及肥大性星形细胞形成的胶质纤维呈平行或杂乱排列称胶质纤维增生或胶质斑痕。用 Holzer 或磷钨酸苏木素（PTAH）胶质纤维染色呈紫蓝色。多见于陈旧的梗死灶。

（李大年）

参 考 文 献

1. 黄克维，罗毅，吴丽娟．神经元的正常结构和常见的病理变化．见：黄克维主编．神经病理学．第2版．北京：人民卫生出版社，1989.1～19

2. Duchen LW. General pathology of neurons and neuroglia. In: Adams JH, Corsellis JAN, Duchen LW. eds. Greenfield's neuropathology. ed4. London: Edward Arnold, 1984.1～52

第四章　神经系统基础研究方法及相关理论

第一节　概　　述

近15~20年以来，神经系统基础研究方法不断推陈出新，借助这些方法，提高了临床医生对疾病病因、发病机理及转归的认识，推动了神经系统疾病治疗学的快速发展。在神经系统基础研究方法中发展最快的要数分子生物学知识和技术，它的迅猛发展间接或直接地对临床神经病学形成巨大冲击，应用分子生物学手段来探索神经系统活动已成为神经科医生的一条主要科研思路。因此，从临床医学的角度来看，神经病学和精神病学也从古老的“描述性神经学”（描述和记录疾病的症状、体征、综合征等）逐渐向分子神经学（探讨疾病过程中神经细胞中的分子活动异常）过渡。虽然这一种过渡还有待于更新更多技术方法的建立和推广，以及需要更长的时间和更大的空间来印证，但是这个发展趋势显然是勿庸置疑的。掌握分子生物学的基础理论及主要研究方法已成为当代临床医生必备的素质。

本章简要介绍神经系统常用基础研究方法及相关原理，以期帮助神经科医生更加透彻理解现有文献，更缜密设计自己的研究课题，使临床工作与基础研究有机结合，以科研带动临床工作更上一个台阶。

（李　怡）

第二节　组织培养方法

一、离体神经元和胶质细胞培养

在体（in vivo）与离体（in vitro）实验是生物学研究的两种基本模式。在体研究，首先要根据研究目的建立合适的疾病动物模型，本书对此不做介绍，而重点介绍组织培养技术。利用组织、细胞培养技术，可直接观察活细胞的形态结构和生命活动，易于改变物理、化学和生物因素等进行实验研究，还具有便于记录等优点。因此，掌握该项技术对科研开展大有裨益。

1．培养细胞的基本条件

（1）无污染环境　环境的无毒和无菌是保证培养细胞生存的首要条件。体外培养的细胞一旦污染即可导致细胞死亡。

（2）温度　合适的温度是保证细胞正常生长和代谢的必要条件，细胞培养的最适温度为35~37℃。若在培养基中加入二甲基亚砜或甘油，冻存于液氮中，则可长期保存细胞。

（3）气体环境和pH　细胞培养所需的气体主要有氧气和二氧化碳，一般将细胞置于95%空气加5%二氧化碳的混合气体环境中。细胞培养的最适pH值为7.2~7.4，偏离此

范围对细胞将产生有害影响。培养的细胞的耐酸性比耐碱性大一些。

(4) 培养基 细胞在体外的生存环境是人工模拟的，除需以上条件外，最主要的是供给细胞营养和保证细胞生长的培养基。培养基有天然培养基和合成培养基两种。合成培养基是根据已知细胞所需物质的种类和数量严格配制而成。在使用合成培养基时，仍需要加入一些天然成分，如血清、血浆、胎汁等，否则，不能很好地生长增殖。由于血清内成分复杂，会对某些实验结果产生干扰，目前设计出多种无血清培养基。常用培养基市场均有售。

(5) 营养物质 培养的细胞除需要培养基外，还需要其他的营养物质。糖类以葡萄糖为主；12种基本氨基酸都需要，同时还需要谷氨酰胺。谷氨酰胺能促进各种氨基酸加入细胞膜，其所含的氮是合成嘌呤和嘧啶的原料。培养的细胞还需要维生素、激素（如胰岛素）、细胞因子和微量元素等。目前市场上有各种配方的添加剂，即含不同营养物质。

2. 细胞培养的前期准备

(1) 器械和器皿 器械主要用于解剖动物、取材和切割组织。器皿主要有玻璃器皿和塑料器皿两种。培养用的各种玻璃器皿应选择透明度好、无毒的中性硬质玻璃制成，包括玻璃瓶（储存液体）、培养瓶、培养皿、吸管、培养用盖玻片（必需不含铅）等；塑料器皿大多从国外购买，为一次性的，包括培养皿、多孔培养板、培养瓶、微量吸头等。

(2) 清洗和消毒 在培养中，离体细胞对任何有害物质都十分敏感，因此对新采用和重复使用的培养器皿，都要进行严格地清洗。组织培养工作中最麻烦的是发生微生物污染。污染的主要原因有操作者的疏忽，操作表面或周围空气、培养器皿和培养液的消毒灭菌不彻底或存放时间过长等。对热不稳定的试剂和培养基常用正压过滤器或微孔过滤器过滤消毒；对空气、操作表面等可用紫外线消毒；玻璃器皿采用干热或湿热消毒；器械可采用消毒剂消毒。

(3) 培养基和培养液的准备

1) 培养基 常用胶原蛋白膜作为细胞的附着，以改善生长表面性质，使其适宜细胞的生长。胶原的种类有来自大鼠尾腱、豚鼠真皮、牛真皮和牛水晶体。实验室常用的为鼠尾胶原，可自制。也可用多聚赖氨酸（polylysine）作为培养基，分 L－polylysine 和 D－polylysine 两种，PBS配制，浓度为100μg/ml，涂在塑料培养皿或塑料培养板30min，室温，然后倾去待干，或用蒸馏水洗2次，或用平衡盐水浸泡平衡后待用。

2) 培养液 细胞培养液是为细胞提供一个近似体内的环境，同时也为了便于控制和使实验条件标准化。常用的培养液有平衡盐溶液、合成培养液、无血清培养液及血清等。平衡盐溶液（BSS）主要由无机盐和葡萄糖组成，常用的有 Ringer 液、PBS、Earle 液、Dulbecco 液、Eagle 等。在平衡盐溶液的基础上，加入其他成分，包括必要的氨基酸、维生素、糖等营养物质就成为合成培养液。组织培养中用量最大的天然培养液是动物血清，神经组织培养中常用的有胎牛血清、马血清和小牛血清。购得的血清应采取热灭活处理（加温到56℃，并恒定维持30min），加热灭活的血清可破坏补体及一些污染的微生物，可安全储存于4℃。未加热灭活的血清不稳定，应保存于－20℃。由于血清成分复杂，研究工作要扣除体内复杂的环境和内源因素的干扰，所以采用无血清培养液是必然的发展方向。在合成培养液的基础上添加促细胞贴壁的培养基质和营养成分等即成无血清培养液。

在进行无血清培养时应注意如下几个问题：①培养液中成分的活性，要确保不要使营

养成分或生长因子丢失或失活；②配制培养液的蒸馏水质量要保证；③配制母液待消毒过滤前再混合，不稳定的母液如谷氨酰胺、Fe^{2+}应分别保存，使用前加入；④细胞接种密度不宜太低（$<10^5$/ml)，接种密度低，细胞不易存活。

目前，神经元培养常用的无血清培养液主要由高糖 DMEM（葡萄糖 6g/L)、谷氨酰胺(24mg/L）及其他成分组成。常用添加剂有 N1、N2、N3、B27 等，市场均有售。

（4）胰蛋白酶溶液 作用是使细胞间的蛋白质水解，使细胞离散。常用浓度为0.25%和0.125%，pH7.2～7.6，作用温度 37℃。神经组织培养消化时所需条件是：胰蛋白酶浓度0.125%，pH7.2，温度 37℃，时间 20～30min。

3．神经元的原代培养

（1）实验动物 动物的年龄和取材部位，与培养细胞存活率关系密切，海马以胚胎18d 或新生 1d 大鼠细胞的存活率最高。

（2）操作 操作前确保所用器械、器皿、试剂等均消毒无菌；在培养前 1～2d，将培养板、培养皿、或盖玻片涂上鼠尾胶原或多聚赖氨酸。解剖动物选取所培养的部位，将取出脑组织浸入 DISGH 解剖溶液内，在解剖镜下仔细除去血管、脑膜等结缔组织，目的是减少成纤维细胞对培养神经元的干扰，用虹膜剪剪碎组织，加入 1～2ml 胰蛋白酶溶液，于 37℃消化 20～30min，将组织和消化后细胞移入离心管，吸去胰蛋白酶溶液，加入种植培养液，终止胰酶作用。移去上层液体，加入种植培养液 2ml，用口径较细、火焰刨光的吸管轻轻吹打 10～20 次，使细胞团分散，将离心管斜放，使细胞碎片下沉。5min 后，吸取上层细胞液合并于另一试管，离心管中再加入 2ml 种植液，重复吹打，离心管斜放，使细胞碎片下沉，吸取上层细胞液合并于试管中，用细胞计数器进行细胞计数。细胞接种密度一般以（1～6）$\times 10^5$/ml。按所需的细胞浓度稀释接种在事先涂有鼠尾胶原或多聚赖氨酸的培养皿或培养板或盖玻片上，将细胞置于 37℃，含 95%空气，5%二氧化碳培养箱内培养。

（3）神经元的存活 神经元在接种后 24h 贴壁，成纤维细胞和神经胶质细胞较神经元先贴壁，贴壁的神经元长出 20～40μm 的突起，表明细胞已经存活。神经元贴壁较慢，聚集成团，落在胶质细胞表面，可以存活较长时间。培养到第 3 天，用无血清培养液如(neurobasal + B27）换液或换液 50%，以后每周换液 2 次。各实验室培养条件及习惯不同，使用的培养液也不尽相同。有的研究需要纯度较高的神经元，可以加入阿糖胞苷，抑制非神经细胞分裂生长，24 或 48h 后换去含抑制剂的培养液。如果不加抑制剂，细胞培养到7d，胶质细胞相互接触后可形成细胞接触性抑制，神经元安卧其上，细胞突起长而多，相互形成网络。一般神经元培养到 5～10d 时，状态好，适于实验；15d 后，体外培养的神经元状态已差，不再适用于实验。

（4）观察细胞 不论是从中枢神经系统还是从外周神经节取材进行原代神经细胞培养，都包含几种类型的神经元和非神经元的“背景细胞”，如成纤维细胞、室管膜细胞和几种类型的胶质细胞。可根据细胞外形及内部结构来识别细胞。在相差显微镜下观察，神经元在接种 24h 贴壁后即开始长出 1 或 2 根纤维突起，随后突起末端有膨大的生长锥结构并在不断变化，突起增多、增长，分支较多且自然。胞体逐渐增大，形成圆形、梭形、三角形、多角形等多种形状，胞体较厚，周围有明显的光晕，立体感强，具有空泡状核，有明显的核仁。成纤维细胞贴壁最快，细胞呈扁平状，核卵圆形，有两粒小核仁，突起从胞

体两端伸出，呈细胞长状。胶质细胞贴壁较成纤维细胞慢，贴附在胶原和成纤维细胞上形成一层“地毯”，神经元则落在“地毯”上生长、迁移和分化。几种胶质细胞也可根据形态而区分。星形胶质细胞胞体较大，立体感不强，周围没有光晕，细胞核较扁，无明显的核仁，胞体形状不一，突起及其分支较僵直。少突胶质细胞常在培养较久的标本、培养基有“空洞”时出现，空洞内少突胶质细胞清晰，胞体较圆，突起发自胞体四周，细而短。

为了更确切识别培养中的神经元和胶质细胞，在活体观察的同时，可利用组织化学、免疫细胞化学等方法鉴别各种细胞。最常用的尼氏（Nissl）染色可区别神经元和胶质细胞；此外可用特异性烯醇化酶、MAP－2、Neu N、TUJ1、抗 tau 蛋白抗体等神经元特异性标记物标记神经元；GFAP 标记星形胶质细胞；MBP 或 CNPase 标记少突胶质细胞；S－100 标记小胶质细胞等。还可利用免疫组化方法鉴别不同神经递质或神经肽类神经元。

4．胶质细胞的培养

（1）溶液准备　解剖液、胰蛋白酶溶液、种植液与神经元培养相同。培养液为含10%小牛血清的 DMEM 溶液。

（2）实验动物　星形胶质细胞的发生高峰在大鼠胚胎 17d 或新生 1d，此时细胞的存活率高。

（3）操作　可选用大脑皮质部位进行培养。取材、消化、种植过程基本同神经元培养。只是细胞接种密度以（1～1.5）$\times 10^6$/ml 为宜。至 48h，用含 10%小牛血清的 DMEM 培养液换液，以后每周换液 2 次，1 周后可见星形胶质细胞汇合，神经元和少突胶质细胞在其上面。

（4）星形胶质细胞的纯化　目的是除去神经元和少突胶质细胞。培养 1 周后，用胰蛋白酶将贴壁生长的细胞消化洗下，放入离心管，用培养液终止消化。移去溶液，加入培养液 8ml，用新刨光的吸管吹打 10～20 次，使细胞团分散，将离心管斜放，使细胞碎片下沉。5min 后，吸取上层细胞液于另一试管，离心管中再加入 8ml 种植液，吹打，离心管斜放，使细胞碎片下沉，吸取上层细胞，用培养液稀释至原体积的 4 倍，接种在培养皿或培养瓶中。24h 换液时轻轻摇晃，以除去神经元和少突胶质细胞。6d 后可获得纯度达 95%星形胶质细胞，此时，最适于实验。

（5）星形胶质细胞的传代　星形胶质细胞在培养中生长稳定，并具有分裂增殖能力，可形成能传代的二倍体细胞系。星形胶质细胞生长汇合后，用胰蛋白酶消化，待细胞从瓶壁脱落，加入培养液，终止消化，移去溶液，重新加入培养液，吹打制成细胞悬液。细胞经传代（二代或三代）后，可逐渐形成均一的星形胶质细胞，一般形成连接不甚紧密的单层细胞。

二、离体脑薄片的制备

脑薄片是在体外恒温、含氧的条件下培育，不断更换培育液，通过薄片表面渗透和周围环境交换物质。脑薄片培养适用于在细胞水平研究哺乳动物中枢神经系统的电生理和物质代谢。脑薄片的机械稳定性好，可长时间细胞内记录；不存在血脑屏障；可灵活改变细胞外液的离子成分，分析药物效应的离子机制。因此脑薄片技术在神经生物学领域中被广泛应用，可和生化、形态学研究配合，开展综合性研究。

1．脑薄片制备所需的实验装置

(1) 切片机 最早用的手切，通过厚度控制板控制切片的厚薄，需要技术熟练。手切缺点是从每个脑区切成的薄片数量太少。细胞薄片机，其特点是刀片只能作上下垂直运动，切成的薄片数量多，厚度均匀，适于制作组织层次平行的脑区或核团的切片。振动切片机，刀片固定在金属架上，在脉动线圈带动下作高频侧向振动，同时水平前移，此法对组织损伤小，脑薄片的质量优于前两类工具切制的脑薄片，适于切脑干、小脑、大脑皮质等部位。

(2) 实验槽 是关键性装置，既提供脑薄片体外生存的适宜环境，还要便于实验操作。主要有两类：一是界面式实验槽，脑薄片置于槽内气液界面上，底面接触灌流液，顶部暴露在温暖湿润的95%空气和5%CO_2混合气中；另一种是浸没式实验槽，脑薄片浸没在灌流液中。目前常用的有Osler实验槽、Haase实验槽、Scottish实验槽。

(3) 给药装置 常用的有以下4种：①灌流给药（槽内给药）：是惟一能确定细胞外药物浓度的给药方法，适合于定量分析，但药物消耗量大，可能产生脱敏现象；②局部滴药装置：药液置于微电极内，微电极通过聚乙烯导管与千分尺推动的1ml注射器相连。此法用药量小，药效出现快、适于定性分析及药物筛选。缺点是滴药时可能产生振动、温差等干扰，浅层和深层神经元因药物浓度不同，反应会有显著差异；③微电泳仪：连接单管或多管微电极，后者可同时电泳几种药物，进行分析比较。此法能精确控制给药部位及时程，给药量在一定程度上和注射的电流量成正比。缺点是药效有时和电流效应难以分辨，不能了解受体部位药物浓度；④压力注射仪：通过氮气脉冲，将微电极内药物推出，尤其适于注射不解离的药物，并能克服微电极的电流伪迹问题，有逐步取代微电泳的趋势。缺点是在给药间隔会出现药物泄漏。

(4) 人工脑脊液的配制 NaCl 124mmol/L，KCl 5mmol/L，$MgSO_4 \cdot 7H_2O$ 2mmol/L，$KH_2PO_4$1.25 mmol/L，$NaHCO_3$ 26 mmol/L，$CaCl_2$ 22mmol/L，葡萄糖 10mmol/L。pH 7.4。

2. 操作步骤

(1) 接通电源，使实验槽温度升至32～34℃，维持稳定。接通灌流液，将吹过混合气的人工脑脊液导入实验槽，并调节适当的流速。

(2) 取脑，切脑薄片。取出的脑应置于人工脑脊液内，分离所需要的脑区，切薄片，置于实验槽内。

(3) 脑薄片培育及电生理实验。刚切脑薄片无任何电活动。在培育过程中，电活动逐渐恢复，1～2h后趋于稳定。可根据标本特点和实验目的安放刺激电极。

(4) 实验结束后，关闭气体，取出脑薄片，排尽灌流系统中残余的灌流液，及时清洗灌流系统。

（李 怡）

第三节 形态学方法

神经系统基础研究中形态学显示方法包括了束路追踪法、化学神经解剖学方法、原位杂交法、受体及转运体定位法、神经系统活动形态定位法等。临床工作者在科研中经常用到的是化学神经解剖学方法中的免疫组织化学方法以及原位杂交法。在此重点介绍这两种方法的特点、应用范围及其局限性。此外简要介绍形态学观察时可能会用到的共焦激光扫

描显微镜。

一、免疫组织化学法

免疫组织化学（immunohistochemistry）是用特异性抗体对组织和细胞中相应抗原定位显示的一种方法。目前可以针对组织中的各种蛋白质、肽类、酶类、激素类、糖类和脂类抗原进行检测。与组织化学的显示原理相比，免疫组化具有特异性强、敏感度高、定位准确、形态与功能相结合研究等优点。

1．免疫组化技术　包括固定、制片、反应三步。

（1）固定　是一个关键步骤。目的是在尽可能短的时间内用固定剂使细胞内蛋白质在原位凝固、交联。最常用的是4%多聚甲醛，此外还有10%中性甲醛、95%乙醇等。冰冻切片可用4℃冷丙酮固定。值得注意的是固定剂有时可能破坏抗原性。因此，选择合适的固定剂、合适的浓度及作用时间，对成功的免疫组织化学反应十分重要。

（2）制片　为不同目的可以制成石蜡切片、树脂切片、冰冻切片及振动切片。石蜡切片多用于脏器研究。树脂包埋的切片，可清楚地显示两个结构的关系，如轴突终端与细胞的关系。石蜡包埋和树脂包埋过程对抗原都有一定程度破坏作用。免疫组化用得最多的是冰冻切片，对抗原保存好，一般使用冰冻切片机或恒冷箱切片机。切片质量对免疫组化反应结果影响很大，组织块的冻结状况、恒冷箱和刀的温度、质量、角度、防卷板的位置均影响切片的质量。振动切片多用于超微组织结构观察。

（3）反应　免疫组化染色方法可根据标记物的不同分为：免疫荧光法、免疫酶标法和免疫胶体金法；依据反应原理，免疫组化反应可分直接法及间接法两大类。直接法在抗体结合一定的标记物，如荧光素，一次孵育成功。操作方便，但灵敏度低。间接法无需标记一抗，而是在一抗与组织中的抗原结合后，用各种方法来显示一抗。间接法的灵敏度大大提高。目前神经系统基础研究中最常用的是间接荧光法及酶免疫法。

1）间接荧光法　将荧光物标记在二抗上。最常用的绿色荧光物为异硫荧光素（FITC，激发光490nm，发射光530nm）；红色荧光物为罗丹明（TRITC，激发光580nm，发射光610nm;）、德克萨斯红（Texas Red，激发光596nm，发射光620nm）、Cy3（激发光552nm，发射光565nm）；蓝色荧光物为AMCA（7－amino－4－methylcoumarin－3－acetic acid）。在特异的一抗与组织中的抗原结合后，用荧光物标记的二抗显示一抗。

2）酶免疫法　目前常用的是卵白素－生物素－过氧化物酶连结法（ABC法）和链菌素抗生物素蛋白－过氧化物酶连结法（SP法）。ABC法是以结合了生物素的二抗为“桥梁”，既与一抗结合又与抗酶抗体联结，再将酶结合在抗酶抗体上，最后酶底物显色。SP法是用链霉菌抗生物素蛋白代替ABC复合物中的卵白素蛋白。染色原理同ABC法。国外其他公司也将此法注册为LSAB法或SABC法等。SP法中链霉菌抗生物素蛋白的等电点为6.5，接近中性，几乎不与组织中的内源性物质发生非特异结合，因此可产生低背景、高放大效果，敏感度比ABC高4～8倍，且染色时间短，节省抗体等优点而被广泛采用。如果ABC法和SP法中所用酶为辣根过氧化物酶（HRP），可以DAB（显棕黄色）或ACE（显红色）为显色底物；若所用酶为碱性磷酸酶（AP），其底物应为AP－red（红色）或Fast－blue（蓝色）。

2．双重或多重免疫组化染色

为了研究两种物质在同一细胞内共存现象，或含不同化学物质的两种结构之间的相互关系，可以用双重或多重免疫组化染色。原理是根据各个染色系统显色剂的不同加以组合。染色时可以针对不同抗原依次反应；也可一抗混合孵育，但条件是两种一抗需要来自不同种动物。为便于实际工作中的应用，提出几点注意事项：①所选择的抗体应根据其阳性定位如胞核/胞浆、胞核/胞膜或胞浆/胞膜加以配对，尽量不用胞核/胞核、胞浆/胞浆、胞膜/胞膜配对，以免颜色重叠，影响结果观察；②已知细胞与细胞间有不同抗原表达，可以选择胞浆/胞浆配对；③多重免疫组化染色之前，应先分别检测每一种抗原的分布，先显示哪一种抗原取决于待检测抗原的阳性细胞数量，一般来讲，阳性细胞少的先染，这样可以避免被阳性多的细胞所掩盖；④由于多重免疫组化染色所用的时间较单染时间长，因此玻片的处理甚为重要。一般用多聚赖氨酸（Poly-L-lysin）等作为防脱片胶即可。

二、原位杂交法（in situ hybridization，ISH）

用于显示细胞内的 mRNA，从而在分子水平进一步了解各种蛋白质、多肽的分布。原位杂交法用一标记的单链核酸探针，依据碱基配对原则与组织切片反应。探针是 DNA 或 RNA，分别与组织内相互补的 mRNA 结合，形成 DNA-RNA 或 RNA-RNA。标记物有放射性同位素标记法和非同位素标记法之分。各种方法均包括固定剂的选择、探针的选择、探针的标记、杂交前处理、杂交、杂交后处理、杂交显示等步骤。在此不做具体介绍，提几点注意事项。

1. 原位杂交实验的基本条件是要有能做探针的目的基因 cDNA，目前很多均有市售产品。

2. 目前常用的探针有 cDNA、cRNA 和寡聚核苷酸，它们各有优缺点，如有条件尽可能用 cRNA 探针。以地高辛作为标记物最好。

3. 在一定范围内随着探针浓度的升高原位杂交的敏感性也增高，当超过一定浓度后其敏感性并不增加，但此时只会增加背景反应。一般探针的长度不宜过长，过长会影响探针渗透入组织；过短则会影响杂交体的稳定性及探针的敏感性。

4. 杂交温度也是原位杂交实验成功与否的关键。温度过低易出现非特异性杂交，过高则会使其敏感性下降。在知道探针的碱基组成及长度、杂交液的组成等条件下，可先算出杂交温度。

5. 标本要尽可能新鲜，以便保存完整的 mRNA。应灌注固定的应灌注固定。标本离体后，应尽快固定，在无法立即固定时应保持低温，这样可延缓 mRNA 的降解。

6. 载玻片要清洗干净，否则易脱片。此外，蛋白酶 K 处理过度，切片贴片时出现较大的气泡，杂交温度过高，也会造成脱片。

7. 非特异性着色是常出现的问题。出现后，应全面分析可能引起非特异着色的因素，首先调整可能性大的因素，逐一排除。

8. 杂交信号定量可由计算机图像分析系统来完成。进行图像分析处理标本时，在对照组和实验组间的处理一定要严格一致，尽量减少人为误差。

三、共焦激光扫描显微镜（confocal laser scanning microscopy，CLSM）

CLSM 是光学显微镜技术、激光扫描技术和计算机图像处理技术结合在一起的高技术

设备。它是以激光为光源，激光束通过光源针孔和棱状透镜到达物镜，并被聚焦成束斑落在样品平面上，束斑的大小是可调的，最小为0.2μm，可增大1~10倍。通过机械性方式移动对样品进行扫描，经样品反射的光束，由原来的入射光路直接反射到束光分散器，然后通过透镜，在探测器前面的探测针孔聚焦，样品入射光与样品反射光的焦点共焦。这样，在样品的任何一个焦点平面上，反向光形成的图像都可被准确地收集到探测器内。再通过电子光学系统将信号传送到计算机彩色显示器上。在神经科学领域一般用于神经递质、受体和转运体的精确定位；神经元的三维重建；活的神经细胞的动态变化以及细胞内某种成分的动态分析等方面。

第四节　生理学方法

包括推挽灌流、脑内微透析术、伏安法、微穿刺术等进行神经递质释放量的测定方法；利用微电泳、抗体微量注射进行神经递质的功能测定方法；此外还有经典条件反射、操作式条件反射等行为学方法。在此仅介绍融脑立体定向术、推挽灌流、脑透析技术等于一体的脑内微量注射法，希望能对读者有所帮助。

一、脑立体定向技术

脑内微量注射是建立在脑立体定向技术之上的一种常用的实验方法。脑立体定向技术，是根据不同的立体定位图谱、应用立体定向仪对脑部核团进行定位的一种技术。动物实验中常用的图谱有 Paxinos 和 Watson 主编的《The Rat Brain in Stereotaxic Coordinate》和 Pellegrino 等的《A Stereotaxic Altas of the Rat》。其中 Paxinos 图谱，采用颅平位，使前囟和后囟构成的平面与水平面平行，同时常用耳间线和前囟作为定位坐标，切面包括了前脑到脊髓，有冠状、矢状和水平三种切面，是目前较好的一种图谱。国内包新民等绘制的图谱根据常用的 SD 大鼠制作，使用起来比较方便。脑立体定向仪是进行脑微量注射的基本设备，国内的产品已可以满足一般实验的要求。具体步骤可查阅相关书目。

二、核团和侧脑室的微量注射

该技术在神经科学的动物实验中占重要的地位。巧妙地应用微量注射方法，对了解脑的功能有重要作用。步骤如下：先用立体定向仪进行定位，在相应部位埋植注射套管；将待注射的药物吸入微量进样器中，根据不同的注射部位，调节注射针头的长度，使针尖比套管长0.2~0.5mm；将注射针轻轻插入套管，缓慢注射，在5~10min内注射完毕，并留针3~5min。

三、推挽灌流（push – pull perfusion）

是利用不同直径的同心圆不锈钢内外套管和微量泵组成的一套装置给药的一种方法。一般情况下，安装好灌流装置后，前30min的灌流液应当废弃，收集推挽出的灌流液的试管应置于冰浴中。如果进行单胺类递质的测定，收集管中应当加入一定浓度的谷胱甘肽，以防单胺类递质的氧化。如果灌流液要进行神经肽含量的测定，收集管中应加入一定量的抑肽酶，防止神经肽降解。

四、脑透析技术（brain dialysis）

也称微透析技术（microdialysis），是在某一脑区内植入透析探头，用生理溶液灌流，细胞外液中的小分子生物活性物质可顺浓度梯度从透析管扩散到灌流液中，测定灌流液中生物活性物质的含量，可动态观察生物活性物质的含量变化过程。

脑透析技术的装置包括微探头、导管、微量泵、样品收集器和定量分析仪。探头由流出管、流入管和中空纤维管组成。中空纤维管是可以容许相对分子量为 5 000 ~ 50 000 的物质通过的透析管。探头的形式可以分为跨脑探头、U 型探头和 I 型探头。根据不同的实验要求选择不同的探头，植入不同的脑区。由于透析管具有半透膜的性质，小分子物质可以按浓度梯度进入透析管内，不用任何处理，可直接用高压液相分析等进行检测，其操作与推挽灌流相似。

五、脑核团的电解损毁

研究中枢神经系统的功能时，往往需要损毁或刺激脑的某一部分或核团，来观察动物是否有行为或某些特异功能的改变，或观察核团损毁对某些相关部位生物活性物质的影响，借以分析和推断受损和受刺激的脑区或核团可能具有的功能。脑核团的损毁，是研究中枢神经系统各部位功能相互作用的重要手段。核团损毁方式有物理损毁与化学损毁，其中物理损毁中的电解损毁操作简便、可靠。

动物麻醉后，用脑立体定向仪固定动物的头部，按常规剃毛、消毒、切开皮肤、暴露前囟，用定向仪确定坐标并作好标志，用骨钻打孔。把损毁电极装入定向仪的电极夹内，重新确定坐标，用单极或双极同心圆电极插入被损毁的脑区或核团中，通以一定强度的电流（通常为直流电），使电极发热，并产生电解作用，导致电解插入部位的脑组织被破坏。损毁灶直径的大小与通过电极的电流强度和持续时间成正比。一般用 2mA 的阳性电流，通电持续 15s，则产生的损毁灶直径约 2mm。双极损毁比单极的要大，且不规则；阳极损毁比阴极损毁好，因为电解时，阳极形成气泡小，由气泡导致的组织损伤较少，损毁的形状亦较规则。

损毁后，应对损毁部位进行检查。最可靠的方法是进行组织学检查。镜下观察到损毁灶的中心有一反应性神经胶质细胞包围的空隙，偶尔也可见到整个腔隙被神经胶质瘢痕所充盈。此外，可根据损毁导致与这一部位密切相关的特殊功能的消失或出现行为方面的变化进行判断。

（李　怡）

第五节　电生理学方法

一、电　压　钳

细胞膜上离子通道的活动是细胞各种生理活动的基础。50 年代，已认识到动作电位的产生是由于去极化引起的 Na^+ 通透性瞬间增加和随后 K^+ 通透性的瞬间增加。离子流引发动作电位形成时影响到膜电位，膜电位的变化又会影响该离子通道通透性的变化。因没有一种方法来固定膜电位使之恒定，因此在早期多数电生理实验中是以电流作为刺激源，

使可兴奋细胞产生兴奋，然后测定其膜电压以确定离子通道的状态，但这并不能揭示去极化对离子通道的精确作用。此后 Alan Hodgkin 和 Andrew Huxley 创造的电压钳（voltage clamp）技术解决了上述问题。电压箝技术是通过插入细胞内的一根微电极向胞内补充电流，补充的电流量正好等于跨膜流出的反向离子流，这样即使膜通透性发生改变时，膜电位在一定时间内维持在一个固定水平。由于膜通透性的改变是迅速的，电压箝制过程便是含有一个差分放大器的负反馈环路，通过使用这个高频响应的放大器，可连续、快速、自动调整注入电流，以保持膜电位的恒定。经过离子通道的离子流与经微电极施加的电流方向相反，数量相等，所以可以定量，测定细胞兴奋时的离子电流。图 4-1 是电压钳实验的原理图。一根联结到示波器的银丝插入被实验的标本，作为电极（V 电极），当信号从此电极输入到一个高频响应反馈放大器时（A_{FB}）就有电流输出到插入枪乌贼轴突内的另一纵向电极（I 电极）。

二、膜片钳（patch clamp）

电压钳技术是控制跨膜电位用来研究离子通道的理想技术，但它还不能测定单一通道电流。因为电压钳制的膜面积很大，包含着大量随机开放和关闭着的通道，而且背景噪音大，往往掩盖了单一通道的电流。1976 年 Erwin Neher 和 Bert Sakmann 首次运用一种叫做膜片钳的新的记录方法，观察了流过单通道的电流，为此他们获得 1991 年诺贝尔生理学 - 医学奖。

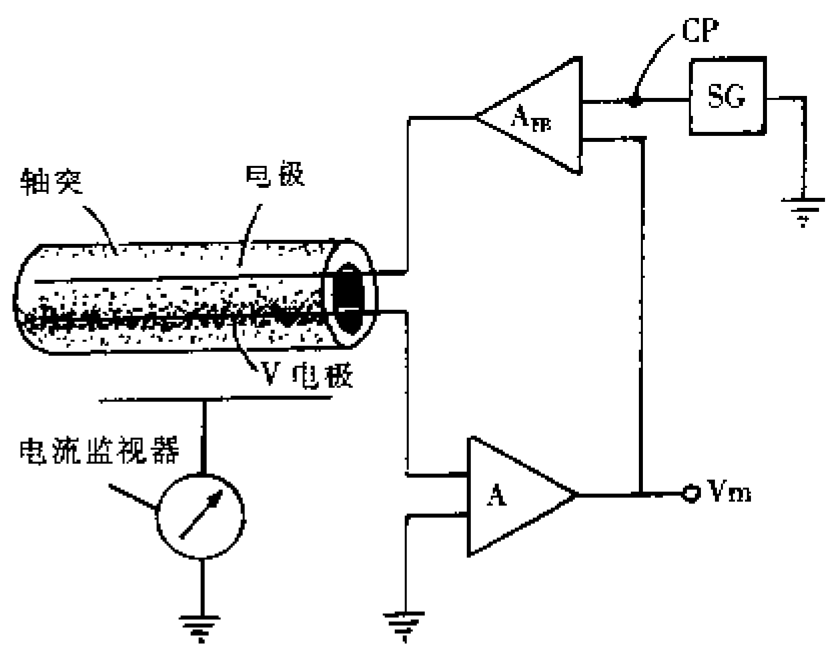


图 4-1 电压钳实验原理图

信号发生器（SG）产生不同值的命令电压（CP），Av 为监视膜电位，A_{FB}为反馈放大器，产生的电流注入膜内以改变膜电位，使其恒定在命令电位水平。（引自 Kandel ER, et al. Principles of Neurosciences. 3nd ed. New York: Elseveir, 1991:106.）

膜片钳技术是用玻璃微电极吸管把只含 1~3 个离子通道、面积为几个平方微米的细胞膜通过负压吸引封接起来，由于电极尖端与细胞膜的高阻封接（千兆欧姆封接或 gigo 封接），在电极尖端笼罩下的那片膜事实上与膜的其他部分从电学上隔离，因此，此片膜内通道开放所产生的电流流进玻璃管，用一个极为敏感的电流监视器（膜片钳放大器）测量此电流强度，就代表单一离子通道电流。微电极和膜之间封接的机械强度，可以产生几种不同记录形式，使实验者能够从细胞膜的任何一侧来给予小分子、蛋白质或其他试剂（图 4-2），做这类记录时，也使用电压箝回路控制膜电位。每种记录形式，有其特殊的优势。如细胞贴附膜片，电极通常用来隔离小管口范围内的膜片，可以直接观察单通道的活性；若加一个抽吸动作，能破坏管内的细胞膜，建立一个低电阻通路进入细胞内，这种类型称谓全细胞记录。全细胞记录引起的损伤比常规的微电极穿刺小，提供一个进入细胞的低电阻通路，减少记录的噪声。

早期膜片钳技术使用的标本常为分离的培养细胞，主要目的在于使神经细胞膜表面光滑、清洁，便于电极与膜的封接。但由于酶和培养的作用，不可避免地会使生成的神经元膜及离子通道发生某些变化。现今脑片技术的应用使被记录的细胞与在体细胞状态相近，促进了对神经元以及中枢神经系统内神经元之间突触传递的电学特性研究。爪蟾卵母细胞

是用膜片钳技术进行离子通道结构、功能研究的良好标本。

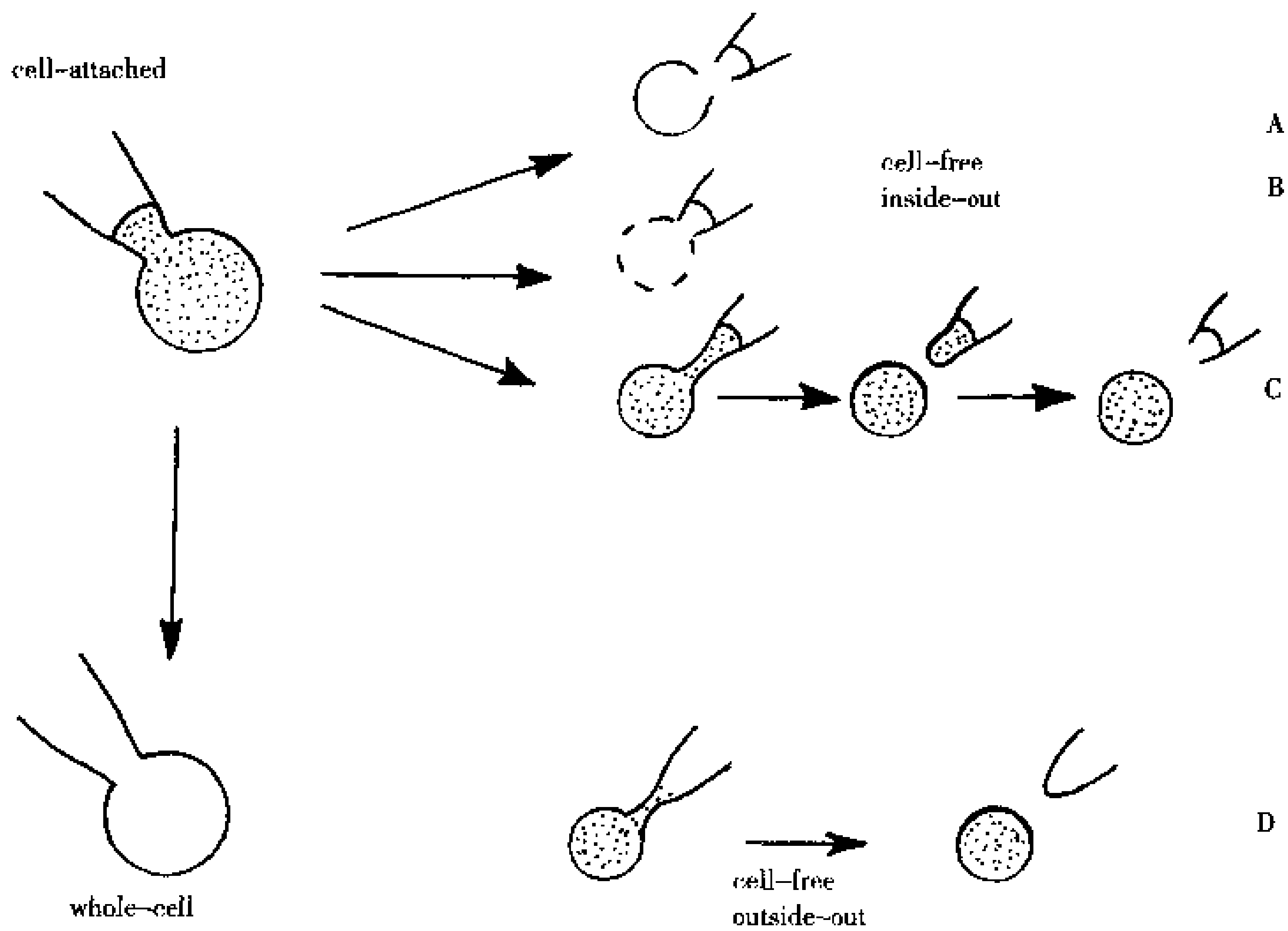


图4-2 膜片钳记录模式示意图

A. 电极与细胞贴附 B. 轻吸形成 GΩ封接，进行细胞贴附式记录 C. 轻拉进行内面向外式记录 D. 吸破电极尖端处内膜形成全细胞式；继续轻拉将形成外面向外式（引自 Schwarz W, et al. Foudations of Electrophysiology. Aachen: Shaker Verlag, 2000:43）

膜片钳技术不仅可被用于研究离子通道的功能，还可进行其他细胞电生理指标，如细胞膜电容的低噪声测量。由于细胞膜电容与细胞表面积成正比，当分泌囊泡与细胞膜融合后，其囊泡膜会增加到细胞膜上而使细胞膜的表面积增大；而当分泌囊泡经胞饮作用从细胞膜上退出后，则会使细胞膜的表面积减少，因此通过对细胞膜电容的监测可以反映细胞的分泌活动。采用碳纤电极可检测单个囊泡的释放，克服了膜电容监测细胞分泌活动时难以区分胞吐和胞饮过程的缺陷，从而为研究兴奋－分泌耦联机制提供了新的方法学手段。

三、诱发电位

中枢神经的任何部位对于感受器官、感受神经、感觉通路上的任何一点，或与感觉器官有关的任何结构上的任意一点受刺激时所产生的电变化，叫做诱发电位（evoked potential）。由于它是由某一特定刺激或事件引起的，因此又称为"事件相关电位"（event evoked potential）。诱发电位是在自发放电的背景之上，由突触后电位总和而成的慢电位变化。在自发放电的背景之中如何从中区别诱发电位在实际工作中是很重要的，一般可以从下面几点加以鉴别。诱发电位的出现与施加的刺激有一定的时间关系，即诱发电位有一定的潜伏期；诱发电位有一定的类型，在同一系统中，由于通路相同，反应类型应是相同

的；诱发电位在空间有一定的分布，也就是当刺激外周的一定部位，诱发电位只限于中枢神经系统的一定部位记录到，而自发电位可以在脑的任何部位记录到，无部位分布关系诱发电位波幅一般在0.1～20μV之间。由于波幅小，多数均被淹没在自发脑电活动中而无法辨识。利用计算机平均叠加技术，将诱发电位信号从背景电波中显露出来。目前在临床已广泛应用听觉诱发电位（BAEP）、视觉诱发电位（VEP）、体感诱发电位（SEP）等，每一个波变化，作为该感觉传导通路中特定部位功能结构改变的诊断指标。

膜片钳技术与分子生物学技术的结合以及对选用实验标本的扩大，已被广泛应用于生物科学领域，成为能够研究细胞膜中单一蛋白质分子的功能状态的惟一电生理技术，还可观察突触传递，分泌细胞在分泌活动中的机制等。利用它研究药物和毒物的作用机制也是对临床工作非常有益的工具。各类诱发电位的描记在临床诊断方面更具有重要价值。

（李 怡）

第六节 分子生物学方法

一、核酸的分子杂交

1. 核酸分子杂交的基本原理

DNA外螺旋的两条链之间是依赖碱基相互形成氢键来维系的，而氢键的形成遵从“三基配对原则”，即A:T（二对氢键）和G:C（三对氢键）。当有氢键的因素（如加热、碱性环境、尿素等）达到一定程度时，DNA的双螺旋解成单链状态，此过程称为“变性”或“解聚”。当解链的因素逐渐消除时，DNA又可恢复双螺旋链结构，这一过程叫做“复性”或“退火”（annealing）。DNA分子中G+C/A+T比例越大，其解聚所需温度越高。解聚温度Tm是指50%DNA解聚成单链时的温度，可用公式Tm=4×（C+C）数+2（A+T）数来估算。DNA分子通常在接近水沸点时基本解聚，其退火一般比Tm低20℃。

不仅解链后的双条DNA单链在一定条件下可以复性形成双链，而且一种DNA单链与另一种DNA单链或RNA链，只要它们之间的碱基序列有相当高的同源性（大部分碱基互补），也可在一定条件下退火形成双链。同源性愈高，它们的解聚和退火温度较高，反之较低。使同源性DNA、RNA单链退火形成DNA/DNA、RNA/RNA或DNA/ RNA双链的实验技术，称之为“核酸分子杂交”，简称“杂交”（hybridization）技术。

杂交中的两条核酸链，其中一条是我们已知的、加以标记而容易检测的DNA或RNA链，称作“探针”（probe），另一条则是研究或探查的对象，即靶分子。用作探针的核酸有下列几种：①基因组DNA，通常用限制性内切酶切断并克隆的某一片段；②cDNA，可以是自某种mRNA经逆转录而成，或者自cDNA基因文库中筛选得到的；③RNA分子；④人工合成的寡核苷酸；⑤质粒DNA等。其他如全染色体探针和rRNA探针等，则主要应用于微生物的检测。

依标记物不同，探针又可分为放射性探针、生物素标记探针等。放射性探针的标记，多应用^{32}P、^{3}H和^{35}S，较少用^{125}I、^{131}I及^{14}C。其中以比放射活性高的^{32}P标记探针应用最高，通过放射自显影检测结果。使用生物素-11-dUTP代替放射标记法中的^{32}P-CTP，可以标记成非放射性探针，生物素标记探针在杂交反应之后，可用亲和素（avidin）或链霉亲和素-酶结合物进行检测。生物素和亲和素之间有极高的亲和力。所偶联的酶常用者有碱

性磷酸酶或辣根过氧化物酶，最后通过酶促的显色反应，如碱性磷酸酶可以硝基四氮唑蓝（NBT）、5-溴，4-氯，3-吲哚磷酸盐（BCIP）为显色底物；辣根过氧化物酶以二氨基联苯胺（DAB）为显色底物等，呈现不同的颜色反应来检测。非放射标记如引入荧光基团或发光基团，则可用荧光显微镜或自晕影方法检测。

以上杂交反应的检测原理，也同样适用于以抗原、抗体特异性结合反应为原理进行的免疫组织化学、免疫细胞化学、免疫印迹（western blot）研究中检测蛋白质。

2．Southern 印迹法

是一种检测 DNA 的膜杂交法。其基本方法是从细胞或组织提取高分子 DNA，用一种或多种限制性内切酶酶切，通过琼脂糖凝胶电泳按相对分子质量大小分离所得片段，继将凝胶用 NaOH 处理使 DNA 变性，以硝酸纤维素薄膜（或尼龙膜）贴在凝胶上，夹在滤纸中呈“三明治”状，上压多层吸水纸及一重物，凝胶下滤纸浸于缓冲液中，使凝胶中变性的单链 DNA 随液体上移而吸附在硝酸纤维素膜上，膜烘干后用探针与之杂交，洗去未与靶分子杂交的探针，依据探针的不同标记方式，通过放射自显影或酶促显色反应、荧光显微镜等相应方法，检出靶分子 DNA 区带。

3．Northern 印迹法

检测 RNA 的膜杂交法，与 Southern 印迹法类似。和检测蛋白质的 Western 印迹法一样，同系与 Southern 印迹法对比而言的称法。与 Southern 印迹法不同之处在于：检测靶分子为 RNA；本法不用 NaOH 变性，而在加样前用甲基氢氧化银、乙二醛或甲醛使 RNA 变性；由于 RNA 在烤干前与膜结合的不牢固，故在转印后不能用低盐缓冲液洗膜，否则 RNA 易被洗脱。Southern 印迹与 Northern 印迹匀可显示靶分子长度和含量变化。

4．原位杂交（in situ hybridization，ISH）法

可显示组织内 mRNA 的分布和含量变化。Northern 印迹法需要从组织中提取 RNA，原位杂交法则能在细胞和亚细胞水平显示 mRNA 分布及相对含量。原位杂交要求细胞中的 mRNA 经处理后处于松散的变性状态，以与 DNA 探针杂交，而细胞染色体 DNA 仍保持双链状态，不能与探针杂交。ISH 在神经系统研究中主要应用于新发现基因的组织定位及分布、神经系统发育的研究以及观察神经损伤、修复过程中某些损伤性因子或保护性因子功能性变化的实验研究中等。

原位杂交法不仅可测定组织中 mRNA 的分布和含量，还可用标记的探针与染色体 DNA 杂交，用于确定某基因在染色体上的位置（染色体原位杂交）。

二、重组 DNA 技术

近 10 年来，分子生物学的发展尤其是重组 DNA 技术向神经科学领域的渗透，使神经系统一系列大分子的蛋白质，如神经肽前体、受体、离子通道、有关酶、G 蛋白及神经生长因子的一级结构通过基因克隆而得到阐明，又进而通过微机及分子动力学模拟重建了它们的立体结构，使人们对这些蛋白在神经活动中的作用有了深刻的理解和直观思维，从而使神经生物学进入到分子生物学的新时代。

重组 DNA 技术是在体外条件下，用酶学的方法将不同来源的 DNA 进行切割、连接，形成遗传物质的新组合，然后，转移到合适的宿主细胞中进行扩增和表达的技术。重组 DNA 技术也就是基因克隆（gene cloning）的过程。1953 年 Watson 和 Crick 提出了 DNA 结构

的双螺旋模型；60年代以Nirenberg等为代表的科学家，发现了遗传信息是以密码形式传递，每3个相邻的核苷酸组成一个密码子，代表一种氨基酸，从而确定了遗传信息的传递方式是DNA → RNA → 蛋白质。这就为重组DNA技术奠定了理论基础（图4-3）。70年代限制性内切酶的分离纯化、质粒（plasmid）作为基因克隆载体（vector）的使用以及逆转录酶的成功纯化均为重组DNA技术的应用提供了充分的技术准备。

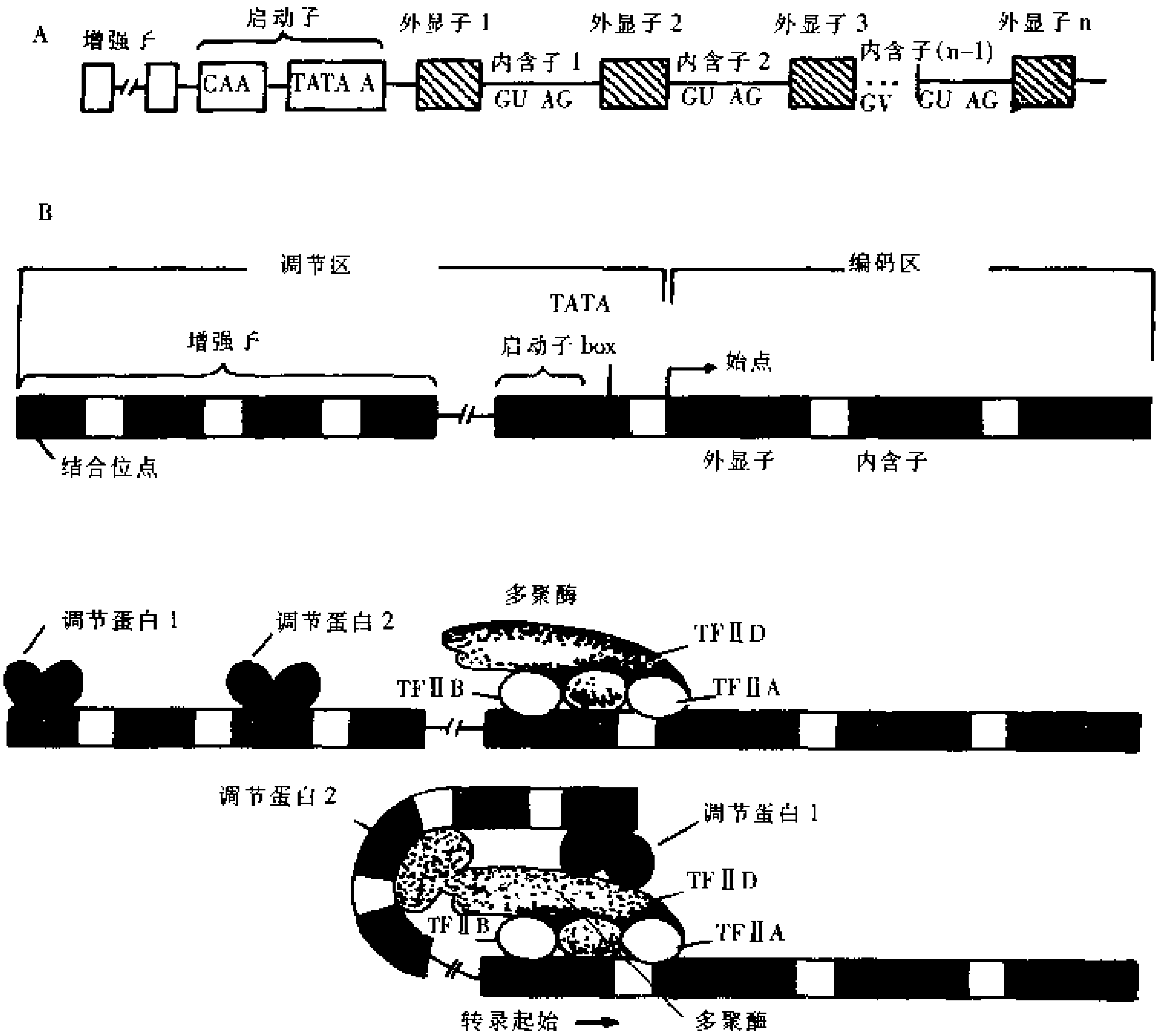


图4-3 一个真核基因的结构
（引自韩济生．神经科学原理．1999:620）

所谓基因克隆（也称分子克隆），就是将一个基因片段插入到另一个载体DNA中，构成重组DNA分子，将它导入宿主细胞中复制扩增，即进行无性繁殖。分子克隆可分为cDNA克隆（complementary DNA，从mRNA逆转录而来的）和基因克隆，前者是mRNA的拷贝，后者是含有部分或全部基因的DNA片段。克隆cDNA的主要目的是：①根据其核苷酸排列顺序，确定它所编码的蛋白质的一级结构；②将其重组进表达型载体后，用于生产它所编码的蛋白质；③以此为探针，通过原位杂交放射自显影，研究特定基因的组织特异性表达及调控。克隆基因主要是为了：①研究它的结构和功能；②进行遗传性疾病的基因诊断。因此从基因组克隆或cDNA克隆都可得到基因的编码序列。研究者应根据研究目的，选用适当的分子克隆方法。克隆基因组DNA或cDNA时需要先构建基因组DNA文库

或 cDNA 文库，然后筛选相应文库以获得所需克隆。

1、基因组文库的构建

某生物的基因组文库含有该生物的全部基因组 DNA，基因组 DNA 以小段 DNA 的形式分散在不同载体分子内形成相互独立的克隆。构建基因组文库时，首先用某一限制性内切酶（如 EcoR Ⅰ）切割从组织中提纯的基因组 DNA 以产生一定长度的 DNA 酶解片段（大约 20Kb），然后用同样的限制性内切酶（如 EcoR Ⅰ）切割 DNA 载体，并将基因组 DNA 酶解片段按一定比例与载体分子混合。由于基因组 DNA 酶解片段与载体分子具有相同的黏性末端（如 EcoR Ⅰ 产生的黏性末端为 AATT），两者可互补杂交并在连接酶的作用下形成环状重组 DNA 分子。将这些可自我复制的重组 DNA 分子转染进细菌类宿主细胞内即完成了构建基因组 DNA 文库（gene library）的工作。由于噬菌载体中容纳较长片段的外源性 DNA，较适合于该种文库的构建。基因组 DNA 文库中含有生物体内的所有遗传信息（图 4-4）。

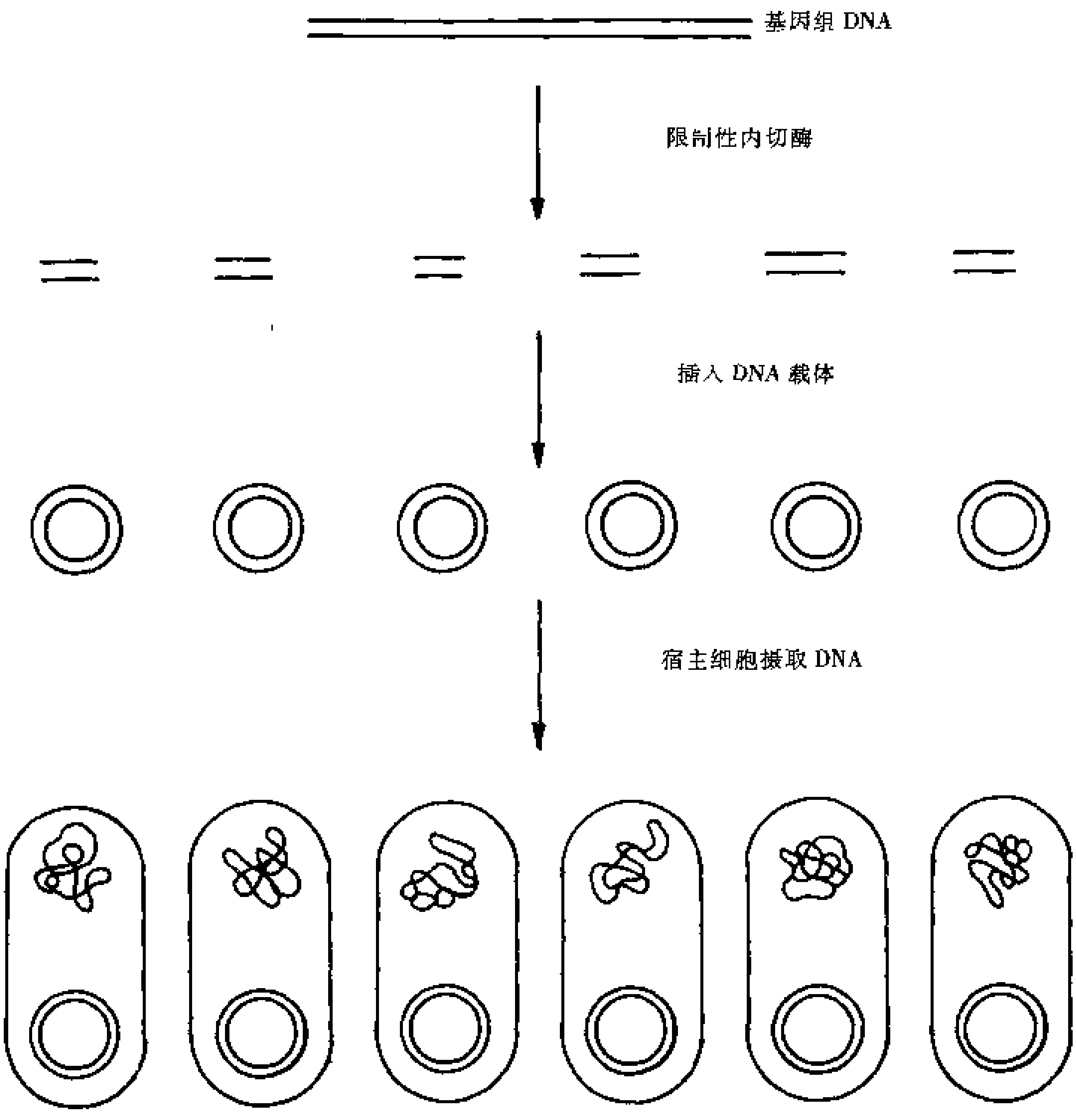


图 4-4 构建基因组 DNA 文库

（引自 Darnell J, et al. Molecular Cell Biology. New York: Scientific American Books, Inc., 1990: 215）

2．cDNA 文库的构建

cDNA 的克隆是从分离完整的 mRNA 开始的。构建 cDNA 文库时，应从高度表达目标基因的细胞内提取 mRNA。在提取 mRNA 后，接下来的工作是以 mRNA 为模板，用一段寡聚胸苷酸（oligo dT）组成的短链作引物（primer），与 mRNA 3’端的 poly（A）尾结合，从 3’端开始，在逆转录酶的作用下，合成一条与 mRNA 互补的 DNA 链，即 cDNA 链。为合成 cDNA 的另一条互补链，可在碱性条件下使 mRNA 分子降解或用 RnaseH 水解 RNA，用末端转移酶在 cDNA 3’末端合成 poly C 序列，将 poly G 引物与 poly C 序列杂交后，DNA 聚合酶即以单链 cDNA 为模合成 cDNA 的另一条链。两条互补 cDNA 单链可杂交形成双链 cDNA。然后将双链 cDNA 引入质粒载体。具体步骤是：用内切酶切割载体后利用末端转移酶在载体的 3’末端形成 poly G 序列，并在 cDNA 3’末端形成 poly C 序列，带有 poly G 尾巴的质粒载体即可与带有 poly C 尾巴的 cDNA 双链杂交，并在连接酶的作用下，形成环状重组 DNA 分子。形成重组体后，引入大肠杆菌。通过细菌的繁殖，cDNA 片段就得到扩增，形成 cDNA 文库（cDNA library）（图 4-5）。

质粒载体分子内含有复制起始位点，因此可在大肠杆菌细胞内自行复制。质粒载体分子内还含有抗生素抗性基因，可用于选择被转染的细菌。

虽然基因组 DNA 克隆和 cDNA 克隆都含有蛋白质编码序列，但 mRNA 前体分子中的内含子已在基因转录后加工过程中被切除，所以 cDNA 克隆中只含有基因的外显子而无内含子和基因之间的非编码序列。因其结构较为简单，所以常用于基因的序列分析和表达等研究。基因组 DNA 克隆中除含有编码序列，还含有内含子和调控序列以及基因之间的序列，适用于研究基因转录和基因表达的调控。

3．基因文库的筛选

构建基因组文库或 cDNA 文库后，即可在文库中筛选目标基因。根据实验室的具体条件和已经掌握的与蛋白质及其基因有关的信息，可选择核酸分子杂交法、免疫生物学法、生物功能筛选法、分子遗传学方法等分离筛选出带有所要研究的基因片段（目的基因）的克隆。以上筛选法的原理及步骤在分子生物学相关书目中均可查到，此处不再赘述。

4．重组 DNA 技术在神经科学研究中的应用

（1）神经肽前体　神经肽是神经细胞产生的一类小分子多肽，种类繁多，功能各异。它们有的作为神经递质或神经调质，有的作为激素，有的兼有两方面功能，是维持体内动态平衡和适应外界环境变化的重要化学信号。许多神经系统疾病与神经肽水平的改变有关。重组 DNA 技术为神经肽学的迅速崛起创造了条件，在探讨这些神经肽变化的机理方面，也必将显示它的威力。利用该项技术，可以对编码各种神经肽的基因进行核苷酸顺序分析，并由此推测出蛋白质的氨基酸顺序。对许多肽类编码基因的顺序分析提示，所有的神经肽都是经特殊的蛋白酶系加工与修饰，从无活性的蛋白质前体分出。在同一前体中，常含几种神经肽。另外，应用核酸分子杂交技术，对神经肽前体的 cDNA 进行研究发现，在神经肽前体中，有些片段是未知的新神经肽。如降钙素基因相关肽（CGRP）的发现就是用降钙素前体 cDNA 作探针从甲状腺髓细胞瘤无意中钓出的一种 mRNA。CGRP 是迄今所知体内最强的扩血管物质，对缺血缺氧动物的心脏、肝脏和脊髓都具有明显的保护作用。

目前已鉴定出 40 余种神经肽，但这只是脑内神经肽的一小部分，今后还会鉴定出更多的神经肽。用分离提取法鉴定神经肽比较困难，而通过重组DNA技术，克隆并筛选神经

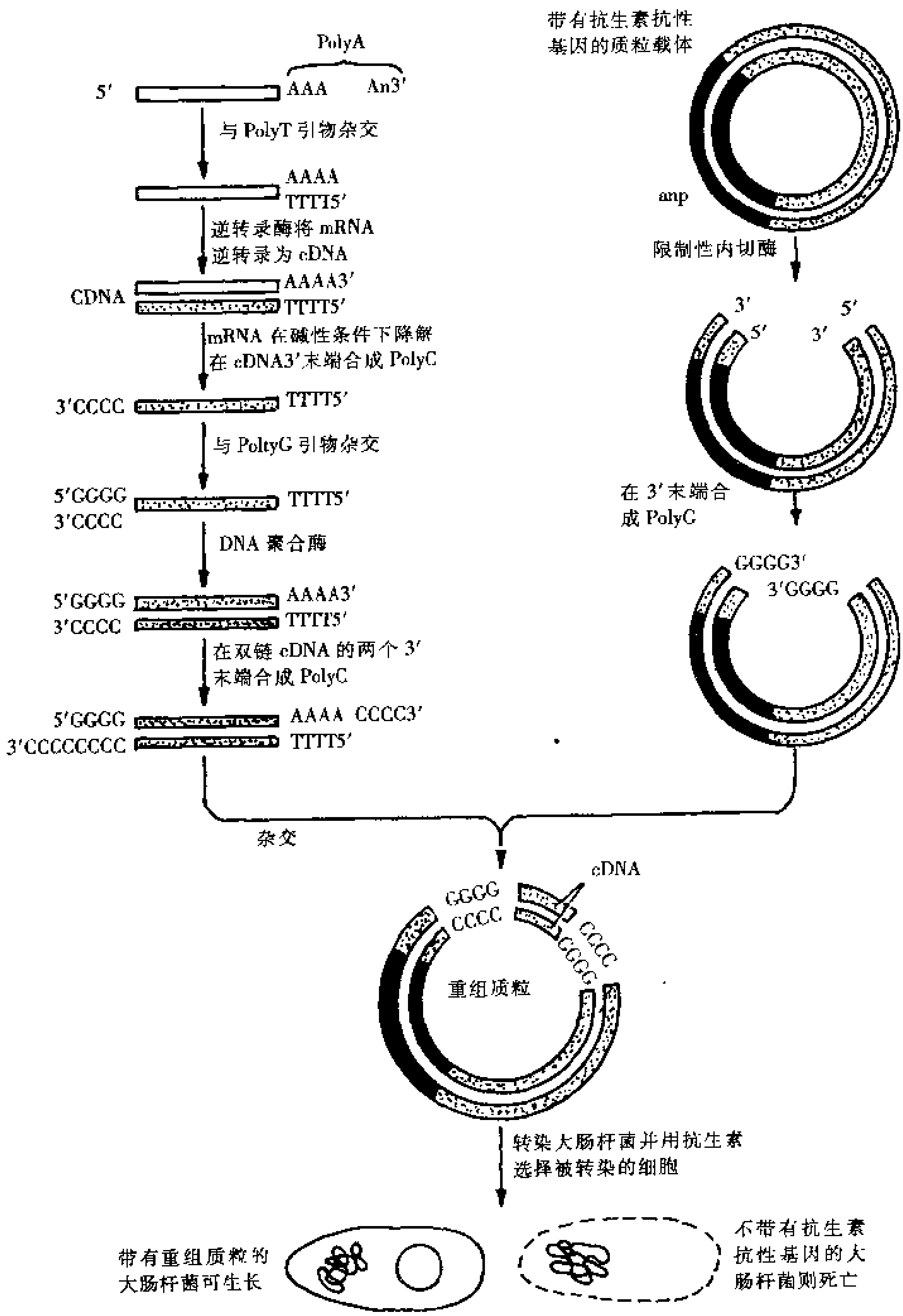


图4-5 构建cDNA文库所需步骤

(引自Darnell J, et al. Molecular Cell Biology. New York: Scientific American Books, Inc., 1990:216)

系统特有的 cDNA 后，根据其结构人工合成的肽作抗原，再制备其抗体，进行免疫组织化学研究，此方法为寻找新神经肽开辟了有效途径。

(2) 神经递质受体蛋白质 受体异常而引起的一类疾病称为受体病，如重症肌无力症，患者骨骼肌的乙酰胆碱受体只有正常人的 10% ~ 30%。在 Alzheimer 痴呆患者，大脑皮质和海马区的生长抑素受体显著减少。应用分子克隆技术，可以建立实验动物或细胞学模型，从而了解受体病的发病机理，为实验治疗提供新方案。神经递质受体大都由几个亚基组成，结构复杂。分子克隆技术可以把实验对象从蛋白质化学翻译成核酸语言进行顺序分析。同时，将克隆的受体蛋白基因，在体外转录生成 mRNA 后，注射入适当的细胞，在细胞内经过翻译、加工，便可在质膜上形成相应的受体。因而，有助于探讨受体的生成过程及其结构与功能的关系。

(3) 离子通道 利用重组 DNA 技术，可对各种通道蛋白的 cDNA 进行克隆和分析。目前，电控钠、钾、钙通道的一级结构已分别被阐明，为探讨神经冲动产生的分子基础作出了重要贡献。

(4) 神经系统遗传性疾病 遗传性疾病是指人体内的遗传物质发生改变所引起的疾病。只有应用重组 DNA 技术，才能从根本上研究和揭示遗传性疾病的发病机制，建立从基因水平上诊断遗传病的方法，为最终实现对这类疾病的基因治疗打下基础。重组 DNA 技术这一工具，已找到了一些神经系统遗传性疾病的致病基因。有些疾病的基因结构、突变情况和基因产物虽不完全清楚，但是，对于这些疾病，有的已在疾病基因附近找到一种或几种与这一突变基因相关或连锁的特定遗传标记，通过分析遗传标记进行间接诊断。

利用克隆的连锁 DNA 片段多态性（RFLP），可以对多种神经系统遗传性疾病进行间接诊断。如用 G8 探针可以诊断 Huntington 舞蹈症，L1.28 探针用于诊断 Duchenne 肌营养不良，λRC8 探针用于诊断 Becher 肌营养不良等。这种方法也可作为遗传性疾病的早期诊断手段。

三、克隆后的基因在人工体外表达或细胞中表达

克隆后的基因可作为探针研究基因表达的组织特异性和发育阶段特异性。随研究目的的不同，克隆后的基因还经常需要在人工体外表达系统或细胞中进行表达，以分析表达蛋白质产物的分子量、理化特性、免疫活性和生物功能，进一步鉴定被克隆的基因。目前最常用的方法是将克隆的基因引入原核细胞或真核细胞内进行表达。

表达基因所用的表达载体与克隆基因时常用的克隆载体有不同结构，主要区别在于前者内含有基因转录所必需的序列，在表达基因前需要将基因从克隆载体内切出并亚克隆入表达载体。为适应不同宿主细胞的需要，已发展了多种真核细胞表达载体，表达载体通常含有如下结构：

1. 多克隆位点 含有多种限制性内切酶位点，供外源性基因插入。

2. 启动子（promotor） 启动子是宿主细胞 RNA 聚合酶结合位点，以启动基因转录。

3. 终止信号 是转录终止的信号，也是在 RNA 3’末端合成 Poly A 尾巴的信号。

4. 增强子（enhancer） 可提高基因转录的速率。

5. 可选择的标记基因 如抗菌素抗性基因，用于鉴别被转染的细胞。其基因产物使被转染的细胞可在含有抗菌素的培养液中生长，未被转染的细胞则不能存活。

为提高基因表达的效率，近年来发展了一种在真核细胞中表达基因的昆虫杆状病毒（Baculovirus）表达载体系统。该载体可在蝴蝶幼虫细胞或其转化的传代细胞（如 Sf 9 细胞株）内表达外源基因。与其他真核细胞表达系统相比，该载体系统的表达效率极高。因为昆虫细胞和哺乳类动物细胞同为真核细胞，并具有相似的翻译后加工过程，所以昆虫细胞产生的蛋白质产物具有较高的生物活性。

四、转基因动物技术

目前许多疾病的动物模型还可以通过转基因动物技术建立，相应的转基因动物也具有商业开发的价值。自第一只转基因鼠问世，即标志着基因工程已由离体研究发展到离体与在体相结合的新阶段，是将分子、细胞、整体水平结合起来，在分子水平上操作，由动物整体产生的效应观察结果，这一技术上的飞跃，将生命科学研究推上又一新高度。

所谓转基因动物，指凡是用实验方法导入的外源基因已稳定地整合在宿主细胞染色体上并可表达和传与后代的动物。制备转基因动物的主要程序包括选定和制备有良好表达活性的目的基因，将目的基因导入动物的受精卵，将含有外源基因的胚胎植入养母的输卵管或子宫，经过妊娠、分娩，再用分子生物学方法，筛选出有外源基因整合的仔鼠，最终得到转基因个体。由于小鼠具有生殖周期短、容易饲养、操作简便等优点，所以最先转基因成功的是小鼠，现在实验中小鼠应用的也最多。下面给出转基因动物制备程序图，具体操作过程不再做介绍，见图 4-6、7。

现今不仅可使基因在离体情况下突变，研究突变产物在培养的细胞内活性的变化，从而了解其功能，近年来还可以使基因于在体情况下突变，研究缺失某一特定基因后，生物体出现的病理生理变化，从而了解其在生命过程中的重要作用，这就是通过同源重组（外源 DNA 上必须带有与整合部位相同的序列而且同源序列越长，整合的机率越高），将外源突变基因取代染色体上特定的正常基因，即基因敲除（knock-out）。基因敲除小鼠可以用来研究特定基因在个体发育生长乃至疾病发生中的作用，在基因治疗中也不失为一种除去致病基因的有效手段。

目前在阿尔茨海默病（AD）发病机制研究中较多用到转基因鼠，如将 APP 经过适当重组制备转基因鼠，已得到在脑内高表达的结果并出现淀粉样蛋白沉淀的病变；将人突变的 apoE 基因在转基因鼠体内表达后，不仅血脂明显升高、小鼠学习与短期记忆能力也降低。其他如肌萎缩性脊髓侧索硬化（ALS）、淀粉样蛋白多神经病（FAP）等均已用转基因鼠研究其发病机理。

五、聚合酶链反应（PCR）

1. PCR 原理及操作流程

聚合酶链反应（polymerase chain reaction，PCR）技术是一种扩增核酸分子的技术。自 1985 年问世以来，革新了许多核酸实验操作程序，是分子生物学技术的一场革命。PCR 是一种酶促化学反应，可在含有多种核酸分子的混合液中选择性地大量扩增某一种核酸分子的特定序列。PCR 的全过程是通过变性、退火、延伸组成的“三步曲”的若干轮的循环完成的，其中每步的转换是通过温度的改变来控制。下面给出的示意图可直观显示 PCR 反应的全过程（图 4-8）。目前 PCR 反应都是在自动热循环器中自动进行扩增 DNA 的反应。

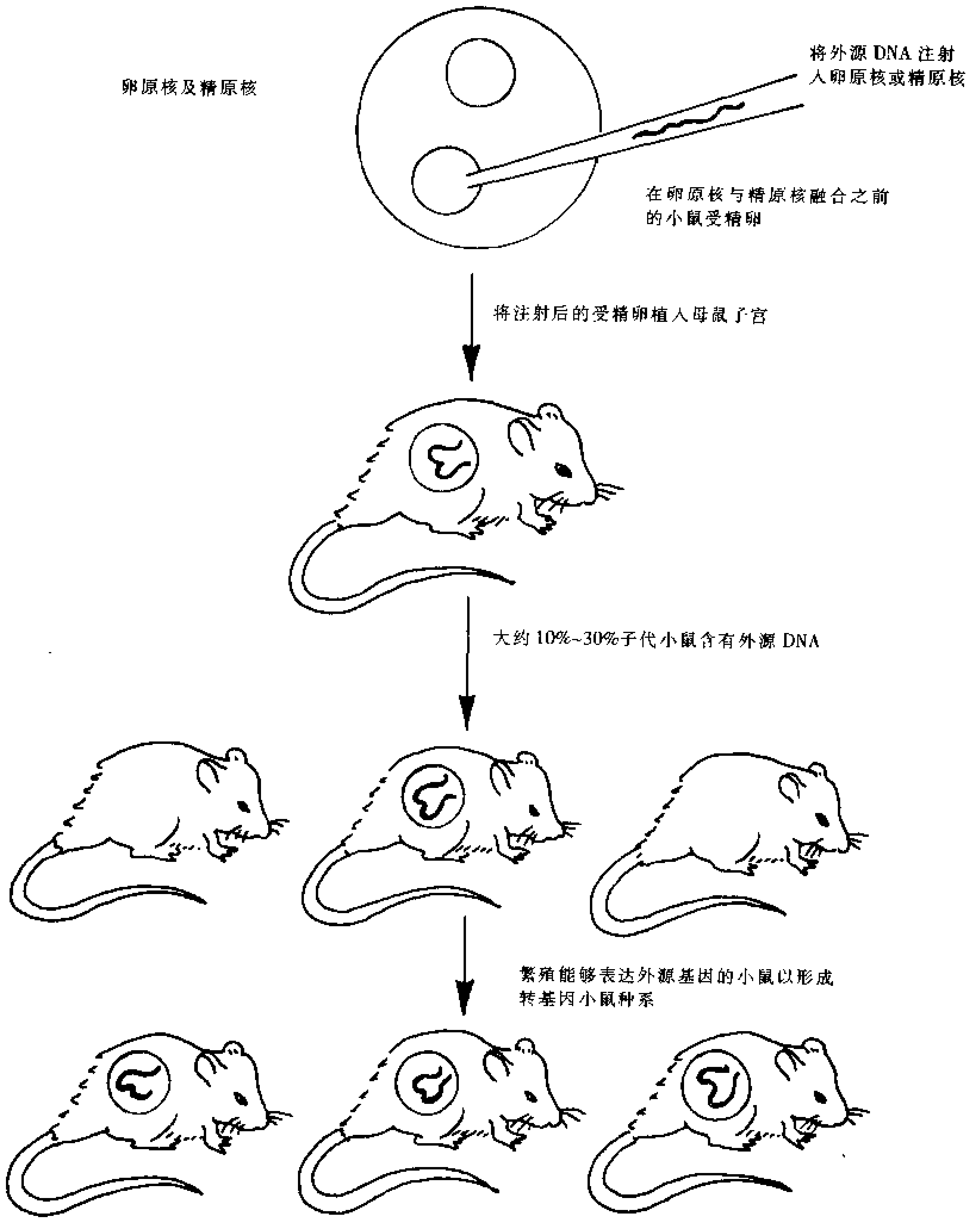


图4-6　利用受精卵制备转基因小鼠步骤

（引自 Darnell J, et al. Molecular Cell Biology. New York: Scientific American Books, Inc., 1990. 175）

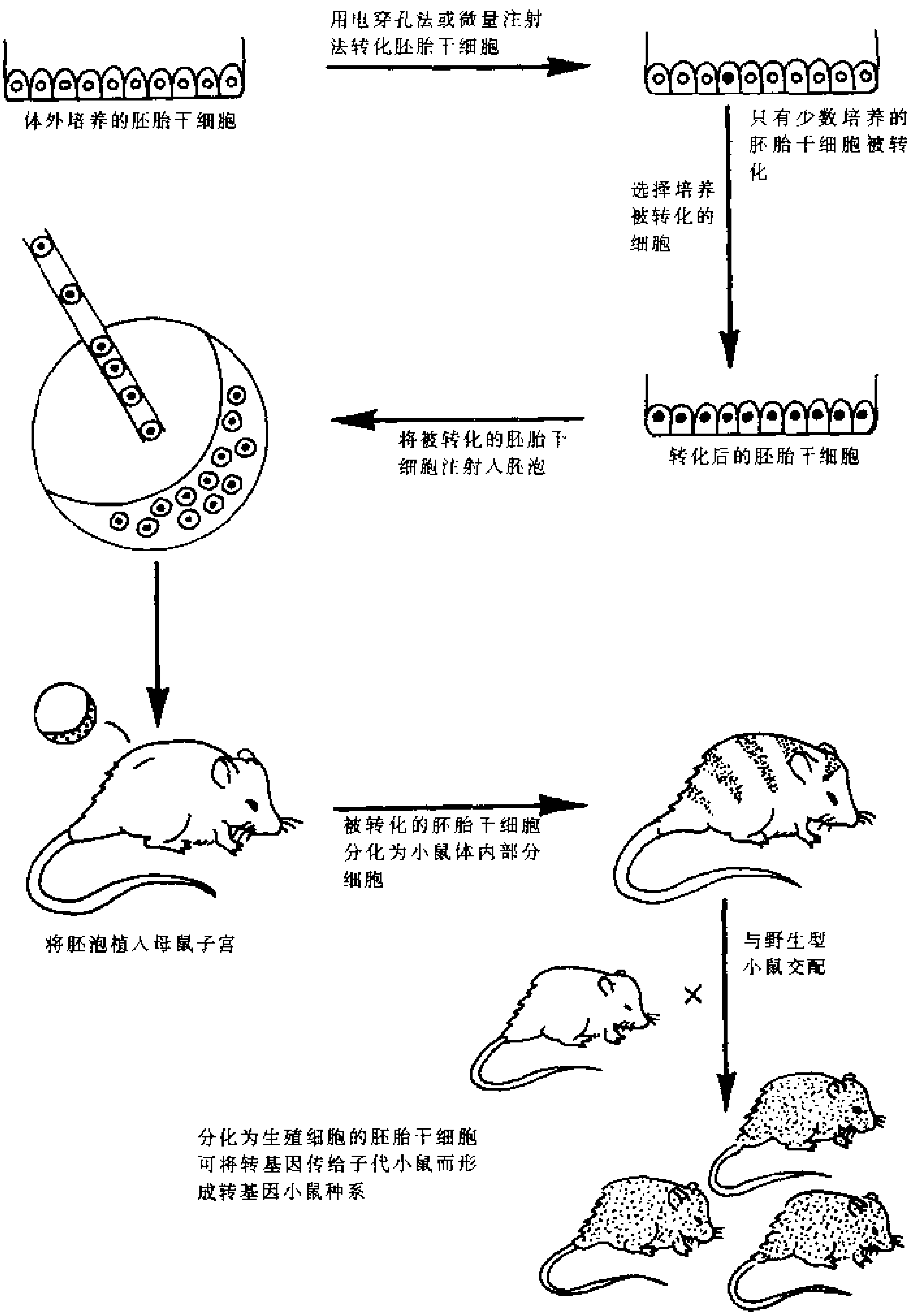


图 4-7 利用胚胎干细胞制备转基因小鼠步骤

（引自 Capecchi M. Science，1989，244：1288-1292）

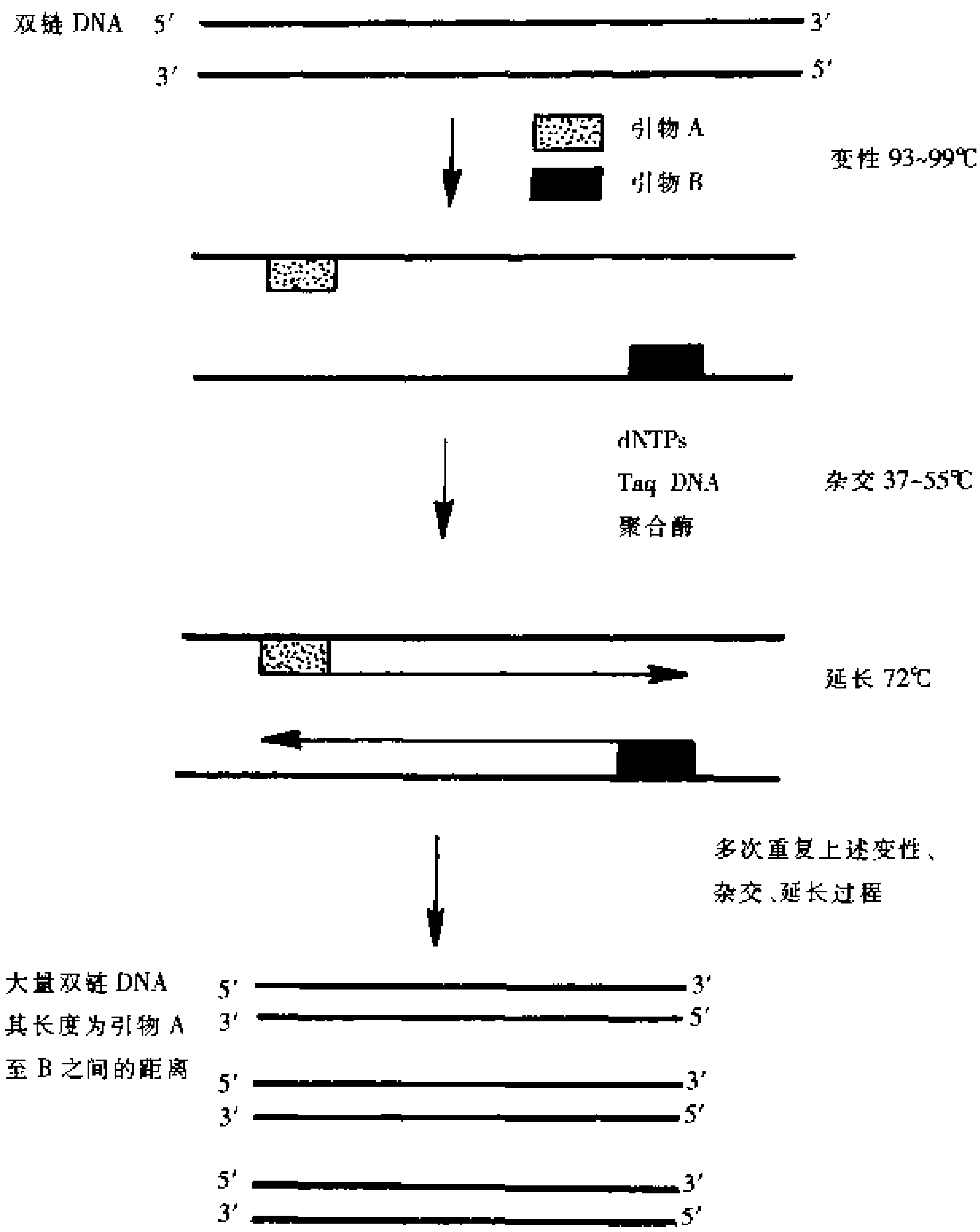


图 4-8　PCR 原理

（引自 Eidne K. Trends in Endocrinol Metabolism，1991，2．169-175）

如将循环过程重复 30 次，理论上应将两个引物之间的序列扩增 2^{30} 倍。PCR 方法的序列特异性在很大程度上取决于引物的特异性，如果引物可与 DNA 序列内多个部位结合，将会产生多种产物。因 PCR 方法的灵敏度极高，操作时稍有不慎就会将外部 DNA 带入反应混合物而产生假阳性结果。DNA 交叉污染的主要来源是加样后残存于微量加样器管腔空气中的痕迹量 DNA 分子和操作者手上沾有的 DNA 分子。所以 PCR 实验中的阴性对照管（含有除 DNA 样品以外的其他成分）对分析结果极其重要。

2．PCR 应用

PCR 技术在神经生物学领域中广泛应用，解决了不同问题。首先它使发现新基因的周期明显缩短；此外还可用于分析基因，如分析基因序列、基因突变的检测、基因易位及病原体（如 HIV 等）的检测等。下面介绍几种临床研究中可能用到的 PCR 反应：

（1）利用 PCR 检测基因突变　基因突变是导致许多疾病产生的根本原因，下面介绍

两种 PCR 检测基因突变的方法：①限制性片段长度多态性分析（PCR - RFLP）：其原理是：如果碱基突变的位置与某种限制性内切酶的识别位点相关，突变会发生新的或消除原有的内切酶位点，那么用特定的限制性内切酶消化 PCR 产物，通过电泳酶切图谱就以直接判断碱基发生突变与否。若某一遗传病与这一酶切位点的存在或消失有连锁关系，PCR - RFLP 即可用于该遗传病的诊断；②单链构型多态分析（PCR - SSCP）：是一种快速检测基因突变的方法。其原理是：单链 DNA 呈现复杂的构象，而这种立体构象主要是依靠单链内碱基配对等分子内相互作用维系的。当碱基发生改变时，必然会影响其构象改变，聚丙烯酰胺凝胶（PAGE）电泳可敏锐地检测到单链 DNA 序列改变所导致的构象变化。小于 400bp 的 DNA 片段经变性、双链解析为单股的链条件下进行 PAGE 电泳，根据迁移率的改变可发现具有 1 个 bp 变异的 DNA 链。

（2）逆转录 - 聚合酶链反应（RT - PCR） 目前常用的 RNA 检测方法有原位杂交、点杂交、Northern 印迹杂交及核酸酶保护试验等，这些方法的普遍缺点是难以检测低丰度的 mRNA，且操作繁琐，将 RNA 逆转录和 PCR 结合起来建立的 RT - PCR 则可克服上述困难。RT - PCR 先在逆转录酶的作用下以 mRNA 为模板合成 cDNA，再以 cDNA 为模板进行 PCR 反应，这样低丰度的 mRNA，被扩增放大易于检测，因此 RT - PCR 是一种快速、简便且敏感性极高的检测 RNA 的方法，运用此法可检测单个细胞中少于 10 个拷贝的特异 RNA。RT - PCR 的步骤是 RNA 的逆转录，要求 RNA 模板必须是完整的，且不含 DNA 蛋白质等杂质。实验设计时如果考虑到待测组织中的 mRNA 含量低，原位杂交等方法难有阳性结果，不妨选用 RT - PCR 来得到预期结果。

（李 怡）

第七节 生物化学方法

生物化学方法的主要任务是分离和分析神经组织以及与神经活动有关的种类繁多的化学组分，特别是诸多的神经递质、调质、激素等及其受体，这些物质的含量极微，同源分子多，有些组分很容易失活，因此，更需要用温和的、高回收、高分辨、高灵敏度的分离分析方法。

一、高效液相层析技术

层析，也称为色谱分析（chromatography），是一种分离技术，其基本原理是利用不同的物质在两个相（固定相和移动相）之间具有不同的分配系数，而达到将样品中所含各种物质分离的目的。移动相为液相者称为液相层析，为气相者称为气相层析，常用者为液相层析。

高效液相层析（HPLC）是分离分析生物活性物质和受体的重要手段。它是用高压加快了洗脱液在层析柱内的流速，使分离速度缩短到几十分钟甚至几分钟；还大大提高层析柱的柱效，使其达到每米几万甚至十万以上的理论塔数，即分辨率（理论塔数反映了移动相和固定相之间的分配次数，普通层析柱理论塔数为每米数千）。HPLC 仪器如配上高灵敏度的在线检测器，其灵敏度可达 pmol 甚至 fmol 水平，因此可将分离和分析一步完成。也可将所需要的洗脱峰收集后，作进一步的研究。

反相高效液相层析（RP－HPLC）与吸附层析相反，固定相是非极性的（通过在单体表面键合上一些烷基），移动相是极性洗脱液，如水、醇等。样品中的组分在烷基和极性溶液之间分配，结果是极性物质被先洗脱下来，极性越小，滞留时间越长。由于生物样品多用缓冲液制备，待分离的组分在缓冲液中因而具有不同的极性，所以用 RP－HPLC 方便，并已取得很好的分离效果，在有关 HPLC 工作中，80%都是用 RP－HPLC 取得的。

HPLC 仪器及相应的层析柱目前都还需进口，价格昂贵。分离不同物质需用不同的层析柱和洗脱条件，目前在我国多数实验室尚难以开展此项工作。

二、蛋白质的免疫印迹分析（Western blot）

蛋白质的 Western 印迹方法和 Southern 印迹方法有很多相同之处。这两种技术均是将电泳分离的组分从凝胶转移至一种固定相支持体，如 NC 膜。蛋白质的印迹分析，使用的探针是抗体，它与附着于固相支持体的靶蛋白所呈现的抗原表位发生特异性反应。因此，要对非方向性标记蛋白组成的复杂混合物中的某些特定蛋白进行鉴别和定量时，Western 印迹法极有用处，它不必像免疫沉淀法那样必须对靶蛋白进行放射性标记。Western 印迹法的灵敏度可达 1ng，并可同时了解该抗原的分子量。此法的最大优点是不需要有抗原的纯品。目前该方法已十分成熟，操作起来简便。

三、受体研究的方法学

在受体研究中可能会用到放射配体结合分析法（radioligand binding assay，RBA）。RBA 的原理非常简单，即向样品中加入放射性同位素标记的配体，在一定的条件下，使其与受体结合后，再去除游离配体，然后检测受体－配体复合物的放射活性。但必须强调的是 RBA 反映的仅仅是受体的结合功能，而剂量－效应关系反映的却是受体的生物效应，两者相辅相成，是研究受体方法学上的两大支柱。有关这两种方法的具体操作、应用可参阅药理学书籍。

有些受体病，即使用 RBA 法测不出受体，并不意味着就没有受体分子，不能排除细胞合成的是没有功能的受体蛋白的可能性，因此还必须用抗受体抗体检测，免疫印迹就是最好的方法，如需定量，也可用免疫放射分析。

总之，在各类生化方法中，对各种生物活性物质的检测目前应用最广、最有前途的是 HPLC 和免疫分析法；对于受体的检测 RBA 和受体－效应分析仍然是必需的常规方法。

（李　怡）

参 考 文 献

1. 鄂征主编．组织培育和分子细胞学技术．第2版．北京：北京出版社，1997
2. 徐叔云，卞如濂，陈修，主编．药理实验方法学．第2版．北京：人民卫生出版社，1991
3. 韩济生主编．神经科学原理．北京：北京医科大学出版社，1999
4. 路长林主编．神经肽基础与临床．上海：第二军医大学出版社，2000

第五章　神经遗传病分子生物学基础

神经遗传病从遗传方式分类有单基因遗传病：包括：①常染色体显性遗传病，如Huntinton舞蹈病，其子女有1/2的发病机率；②常染色体隐性遗传病，如肝豆状核变性等，其子女发病机率为1/4，子女总数中有1/2为携带者；③X连锁隐性遗传，如Duchenne型肌营养不良症（DMD），其子女的男孩有1/2发病机率，女孩有1/2为携带者；④X连锁显性遗传，在神经遗传病中尚未发现此种形式的遗传。在已发现的4 000多种单基因遗传病中有大约500种是以神经系统损害为主要临床表现的神经遗传病。在国内报道中以进行性肌营养不良症、遗传性共济失调、肝豆状核变性、癫痫和智能发育障碍等为最多见。另一类为多基因神经遗传病：如癫痫、偏头痛、脊柱裂、脑动脉硬化、糖尿病性神经病等等，罹患这些病种的例数远超过单基因遗传病。此外，还有染色体病，以先天愚型（Down 's综合征）最常见。

以往对神经遗传病的诊断主要依靠病史、体征、家系调查、临床检验、病理、电生理及影像学观察等一系列辅助检查，无疑这些常规诊断方法是极其重要的，但难以做到早期诊断、症状前诊断或产前诊断，以达到早期预防和治疗的目的。近年来，神经分子生物学研究日益成为神经科学研究中的热点，已有百余种神经遗传病的研究取得了重大突破，越来越多与中枢及外周神经系统疾病有关的基因被克隆分离，其基因突变特点得以阐明。这些发现不仅为其分子发病机理的探讨奠定了基础，也使得神经遗传病的诊断由临床水平过渡到基因水平（包括产前基因诊断、症状前基因诊断、临床基因诊断等不同层次），从而大大地提高了诊断速度和准确性。对基因诊断研究的不断深入也将最终为基因治疗提供更多的方法和途径。此外，基因分析方法也将有利于非遗传性疾病的病情分析、预后评估和用药指导。同时，我们也要注意，基因诊断的基础仍然是临床诊断，对许多遗传病在明确其基因突变类型及其分布规律之前尚不能进行基因诊断。只有在临床诊断正确的基础上建立的基因诊断方法才是可靠的。

本章着重介绍基因突变及基因诊断的基础知识，并简要介绍几种常见神经遗传病的基因诊断方法。

第一节　基 因 突 变

一、基因突变的概念及其特征

基因突变是指基因的核苷酸顺序或数目发生改变，其中，仅涉及单个碱基改变者称为点突变。

（一）基因突变的原因

1. 自然突变　又称自发突变，是指自然界存在的而非人工诱发的一类突变，人类的单基因病大多是自然突变的结果。

2. 人工诱变 指人工方法诱发的突变。很多物理、化学和生物因素都可诱发基因突变。任何物理或化学制剂，其诱发突变率超过了自然突变率者称为诱变剂。

（二）基因突变的特征

1. 基因突变的多向性 指同一基因座位可以发生多种不同性质的突变，即通过突变产生多个等位基因（复等位基因）。

2. 基因突变的可逆性 指突变可以由野生型（wide type）基因 A 突变为突变型（mutant type）基因 a，也可从基因 a 重新回复到基因 A。

3. 基因突变的可重复性 指某种突变以一定的频率在群体中重复发生，这种自然突变频率称为突变率。

4. 基因突变具有随机性 基因突变可发生在个体发育的任何阶段，体细胞或生殖细胞周期中的任一时期。即无论就个体、细胞或基因而言，突变的机会都是均等的。

（三）基因突变的后果

1. 基因突变对个体的生育和生存可能带来一定的好处。

2. 有些基因突变后果轻微，对机体不产生可察觉的效应。

3. 一些基因突变可造成正常人体生物化学组分的遗传学差异，但这种差异对人体并无影响。

4. 产生遗传易感性。

5. 引起遗传病，这包括基因突变导致蛋白质异常的分子病等。

6. 致死突变，造成死胎、自然流产、出生后夭折等。

二、基因突变的种类

（一）静态突变

在一定条件下生物各世代中以相对稳定的频率发生的基因突变。按照 DNA 改变的类型，又可分为：单个碱基置换、移码突变、整码突变和错配不等交换四种。

1. 单碱基置换突变（base - pair substitution） 又称点突变，是指 DNA 链上的一个碱基对被另一碱基对所取代，根据取代碱基的性质分为两类：①颠换（transversion），指一个嘌呤被一个嘧啶所取代，或一个嘧啶被一个嘌呤所取代；②转换（transition），指一种嘌呤被另一种嘌呤所置换，或一种嘧啶被另一种嘧啶所置换。这两类中，转换比颠换易发生并多见。

按碱基置换导致核苷酸顺序的改变以及对编码的氨基酸顺序的影响，又分为以下几种类型：

(1) 同义突变 由于遗传密码存在兼并现象，因此，单个碱基置换可不引起多肽链氨基酸顺序的任何变化，这种突变称为同义突变。

(2) 错义突变 指某个碱基的改变导致氨基酸编码的改变，即引起 mRNA 中的某一密码子变成编码另一氨基酸的密码子。

(3) 无义突变 指某氨基酸密码子的一个碱基被置换后，导致该氨基酸密码子变成不编码氨基酸的终止密码（变成 UAA、UAG 或 UGA 中的任一个）。这样多肽链的合成将提前终止，肽链缩短，形成无活性的多肽片段。

2. 移码突变 移码突变是指某种原因使 DNA 链上插入（增加）或丢失（减少）一个或几个碱基对（不是三个及其倍数）时，引起读码框架的移位，使在插入或丢失碱基部位以下的编码发生改变，编译出的氨基酸也发生相应的改变，移码突变涉及的氨基酸多，对

人体的影响大。

3．整码突变 整码突变又称密码子插入或丢失，指在DNA链插入或丢失的碱基数正好是3个或正好是3的倍数，导致合成的多肽链增加或减少一个或几个氨基酸，而插入或丢失部位的其他氨基酸顺序不发生改变。

4．染色体错配和不等交换 在减数分裂期间，同源染色体要进行配对及交换，如果某种原因导致染色体配对不准确，则交换后可出现基因的重复或缺失大片段核酸的丢失或增加可能与此有关。

（二）动态突变

近年来人们发现，一些遗传病的发生仅仅是由于基因编码区或非编码区的三核苷酸（如CCC、CTG、CAG）串联重复的拷贝数大大增加所致，由于这种变化（即拷贝数的增加）随着世代的传递而拷贝数逐代累加，当三核苷酸重复拷贝数达到一定数目时，就引起疾病。故被认为是一种动态突变。迄今为止，已发现并确定由动态突变引发的疾病有：脆性X综合征（Fra X）、强直性肌营养不良症（DM）、亨廷顿舞蹈症（Huntington 's disease，HD）、I型脊髓小脑性共济失调等。

研究发现，动态突变引起的遗传病有以下共性：①患者间，即使在同一家系的不同患者之间，其发病年龄和临床表现可有很大的差异。这种差异与三核苷酸重复拷贝数相关；②这些疾病在临床上都表现出遗传早现现象，即在世代传递过程中，发病年龄随代数延续而提前，疾病程度随代数延续而加重的现象，现认为这种现象的产生是由于三核苷酸重复拷贝数在传代过程中不断增加的结果；③表现出遗传印迹（genetic imprinting）现象。例如：脆性X综合征和强直肌营养不良症主要是由母源突变引起，而亨廷顿舞蹈症主要是由父源突变引起。

（王 柠）

第二节 基因诊断

基因诊断就是采用各种核酸分析技术，对先证者和家系成员进行分析，检出与疾病相关的基因、基因突变类型或与基因紧密连锁的多态性标记，以诊断患者、检出家系中致病基因携带者，还可进行遗传病的产前诊断，防止患儿出生。

一、常用基因诊断技术

（一）Southern印迹杂交

为经典的基因诊断方法，可进行DNA缺失或插入检测，以及限制性片段长度多态性（RFLP）连锁分析。前者在Southern印迹图表现为DNA杂交条带消失、增加和（或）片段长度改变。后者是指等位基因上的碱基差别若发生在限制性内切酶的识别顺序中，将导致识别位点的增加或消除，从而使等位基因显示出不同长度的杂交片段。基因组DNA中串联重复序列所含的重复单元数目不同时，也表现为等位片段长度的差别。

（二）PCR及其相关技术

PCR是一种快速准确地从少量样品中扩增出特异DNA片段的方法。其基本原理是，特异性的引物在耐高温聚合酶的作用下，以待测DNA为模板进行延伸反应，每次合成的

DNA链可作为下一轮延伸反应的模板，随着变性－复性－延伸的反复循环，产生的目的DNA拷贝数量以指数增加，从而易于被检出。常用的PCR相关技术包括：

1．多重PCR　在同一个PCR反应体系中同时扩增多个目的DNA片段。常用来检测同一基因的多个外显子缺失，可互为内对照。其中每对引物的退火温度应相近，且扩增的片段长度有一定差异。

2．扩增片段长度多态（PCR－FLP）连锁分析　在基因组DNA序列中存在5万到10万个短串联重复序列（STR），重复单元的长度长短不等，大部分有很高的多态性．PCR扩增后通过变性聚丙烯酰胺凝胶电泳（PAGE）检测扩增片段的长度即可进行家系连锁分析。

3．PCR－单链构象多态（SSCP）分析　PCR扩增的双链DNA经变性形成的单链，即使只有一个碱基顺序不同，就可在非变性聚丙烯酰胺凝胶电泳中表现出构象的差异，从而影响整条DNA单链迁移率。该项技术具有简便、快速、敏感和适用于大样本筛查等优点，结合有针对性的DNA测序，可达到判断单碱基置换、插入和微缺失等基因变异的目的。

4．反转录PCR（RT－PCR）　先将mRNA经逆转录酶合成cDNA，作为PCR模板进行扩增，它除可直接检测基因的缺失/插入外，还可检测前体mRNA加工过程的异常。

5．等位基因特异PCR　引物设计时将其中一个引物设计为等位基因特异的，其3’端为突变核苷酸，分别与正常和突变序列互补。PCR扩增分正常和突变两组进行，只使特异的等位基因得以扩增，若结合多重PCR则可同时检测某一基因的多个突变点，经电泳即可确定个体的基因型。

（三）基因芯片（GeneChip）技术

该技术系指将大量的探针分子固定到固相支持物上，利用核酸杂交配对的性质，对DNA样品的序列信息进行高效的解读和分析。它可用于基因表达谱分析、基因突变及多态性检测、基因测序和基因组文库作图等研究，在人类疾病的检测、预防等方面将有着广泛的应用前景，代表着未来分子生物学技术发展的重要方向。

二、基因诊断的策略和途径

对基因突变已知的神经遗传病，可采用直接基因诊断方法；基因已定位但突变未知或突变类型较多时，可用间接多态连锁分析方法。临床上应先通过临床表现、系谱调查，分析可能是什么遗传病，何种遗传方式，然后决定基因诊断的途径。基因分析的材料主要是DNA，可从人体组织的有核细胞中提取，一般从外周血白细胞中分离，也可从口腔黏膜、发根毛囊细胞中分离。

（一）直接基因诊断法

直接检测基因突变进行诊断。

1．基因大片段缺失的检测　基因突变方式为大片段的缺失，或插入及动态突变等，可应用Southern印迹杂交、PCR等方法进行检测。也可直接用基因探针与样品DNA进行杂交来进行检测，即用点杂交法。将待测DNA或细胞裂解物变性后直接点在硝酸纤维膜或尼龙膜上，然后与同位素标记或非同位素标记的基因探针杂交，根据杂交结果的阳性与否来判断是否患病。此外也可根据缺失部分的DNA顺序合成寡核苷酸（ASO）探针来检测基因中较小片段的缺失。用PCR法将引物设计在缺失部位，则可根据有无PCR产物来进行判断，若将引物设计在缺失部位的两端，则可根据PCR产物的长短来区别。

2．伴有限制性内切酶识别位点改变的DNA变异　根据已知的变异选用特定的限制性内切酶消化DNA，然后进行Southern印迹杂交。也可用PCR法将基因片段扩增后，再用限制性内切酶消化PCR产物，分析酶切后产物的片段大小即可判断基因是否发生了改变。

3．非限制性内切酶识别序列的变异　对这种变异可用ASO探针杂交法。一般合成两个探针，一个探针是正常序列，另一个探针是变异序列。正常序列探针只能与正常人DNA杂交，而不与患者杂交。变异序列探针则正好相反。如果两个探针都有杂交信号，则说明该个体是变异基因的杂合子。也可先进行PCR－SSCP以筛选某一基因或基因片段是否存在点突变，然后再对有突变的片段进行测序分析。

（二）间接连锁分析诊断法

检测先证者及核心家系成员等位基因的多态性，以确定致病基因与所在染色体多态性位点的连锁相，从而确定受试者的基因单体型。该方法受到的一个限制是若致病基因与多态位点之间发生了染色体交换，将影响上述连锁相导致诊断错误，此外该方法也受到多态信息量的影响。因此，用多态连锁分析方法诊断时，常同时采用多个多态位点，其位点与基因连锁越紧密结果越可靠（因不易出现因染色体交换产生的误诊），且多态位点的杂合率越高应用价值越大。目前常用的多态性标记有2类：①RFLP，为第一代标记；②重复序列多态性标记，尤其是可通过PCR方法检测的短串联重复序列（STR），被称为第二代标记，为目前最有价值的遗传标记。

1．等位基因－RFLP连锁分析　当某些RFLP主要存在于正常染色体而不存在于致病染色体，或者反过来只存在于致病染色体而不存在于正常染色体时，说明该RFLP与疾病存在着高度连锁不平衡。如果用这些RFLP对应的一组限制性内切酶消化DNA，则在同一染色体上不同限制性内切酶位点的存在或丢失就构成了各种类型的单体型，在这些单体型中可发现某一种与疾病基因连锁，应用这种单体型即可进行基因诊断。

2．家系－RFLP连锁分析　若某些遗传病找不到限制性内切酶切点，或与突变的连锁不平衡，即在群体研究中，找不到与致病基因连锁的RFLP，这种情况可采用家系连锁分析的方法来确定致病基因的存在与否。先要研究先证患者的核心家系成员以及其他亲属，以找到一种RFLP或RFLP单体型，能够区分双亲中哪一条染色体属于正常，哪一条带有致病基因，再根据这种连锁相进行连锁分析，也就是通过比较家系成员及先证患者基因单体型的异同来进行诊断，因此该方法需家系中至少有一位确诊患者并得到其DNA标本。

3．重复序列多态性　人类基因组中大约有5万到10万个短串联重复序列（STR），还有一些是可变数目重复序列（VNTR），重复单元的拷贝数不同，形成片段长度的差异，因此大多数这类标记均具有很高的多态性。目前有越来越多的利用这些多态性标记成功地进行基因连锁分析诊断的报道。

（三）产前基因诊断

由于目前大多数的神经遗传病均缺乏有效的治疗，开展产前基因诊断，防止家系中的新患儿出生是较为合理的选择。首先应明确先证者的临床诊断，根据不同遗传病基因变异的特点来制定是采用直接还是间接的基因诊断的方案。产前诊断的取材非常重要，由于材料的污染，尤其是胎儿样品被母体成份污染常可能造成诊断的误差。胎儿样品采集常见的有绒膜绒毛活检、羊膜腔穿刺、胎儿脐带血穿刺等。绒毛组织一般在妊娠8～9周采集，在B超引导下进行，经剔除母体蜕膜后提取DNA。羊膜腔穿刺时间在妊娠15～17周最为

适合，此时羊水及胎儿细胞成份均较多。

三、某些神经遗传性疾病的基因诊断

（一）假肥大型肌营养不良症

包括严重型（Duchenne muscular dystrothy，DMD）和良性型（Becker musculclar dystrophy，BMD）两种临床类型，前者是最常见、最严重的致死性 X－连锁隐性遗传性肌病，发病率为 1/3 500 出生男婴。临床表现为儿童期起病的进行四肢近端肌无力和肌萎缩，可出现鸭步和 Gower 氏征、腓肠肌假性肥大等。患者常在 12 岁前失去行走能力，25 岁前死于呼吸或心脏衰竭等并发症。BMD 则相对良性。本病基因定位于 Xp21.2－3，编码蛋白为 Dystrophin。国内外研究均表明本病基因突变约 65%为大片段缺失，5%为重复突变，其余为点突变及其他形式突变。针对不同的突变形式可采取不同的检测方法：①采用 Dystrophin 基因全长 cDNA 探针进行 Southern 印迹杂交，可准确地检出基因缺失、重复，亦可进行 RFLP 连锁分析，但该方法费时费力，临床上已较少采用；②多重引物 PCR 方法可检出大部分的缺失，目前已有二组各为 9 对引物的多重 PCR；③对于非缺失型病例，采用 PCR－STR 连锁分析法，业已发现 DMD 基因内有多个 STR 位点，分别位于基因 5'启动子区域(5'CA)，以及 44、45、49、50 号内含子和 3'非翻译区(3'CA，MP1P 位点)，这些位点是进行家系连锁分析的理想位点；④对于点突变者，可采用 PCR－SSCP 和 DNA 测序技术方法。

产前基因诊断：由于本病目前无特异治疗措施，进行产前基因诊断进而阻止家系中新患儿出生，是 DMD 基因诊断的最主要目的。可采用扩增 Y 染色体上特异性片段（如 SRY 基因）进行胎儿性别鉴定；对预先已检出的缺失家系，可用多重 PCR 检测胎儿有无基因缺失；非缺失家系可采用多个 STR 位点进行连锁分析诊断。

（二）肝豆状核变性（Wilson 's disease，WD）

WD 是一种伴随原发性铜代谢障碍的常染色体隐性遗传性疾病，也是引起儿童慢性肝脏疾病最常见的原因之一，发病率约为 1/1 万～3 万。由于铜可沉积体内多种组织器官从而表现各种临床症状，主要有肝肾损害、锥体外系统症状及角膜 K－F 环阳性，患者血清铜兰蛋白降低。WD 又是少数几种可有效对症治疗的遗传病之一，但强调要早期甚至症状前诊断，这用常规方法难以进行。WD 基因定位于 13q14.3，有 21 个外显子，cDNA 长约 6.64kb，编码 1 465 个氨基酸的 P 型 ATP 酶。WD 基因突变在欧美人以 14 号外显子（His1069Gln）和 18 号外显子(Gly1266Arg)错义突变最为常见，分别达 28%和 10%，据此可能对 1/3 以上的 WD 患者进行直接基因诊断。上柠研究发现我国 WD 患者基因突变热点与国外不同，以 8 号外显子(Arg778Leu)和 12 号外显子(Thr935Met)为突变热点，并建立起针对这两个位点的 PCR－限制性酶谱方法，进行快速直接基因诊断。也可采用 WD 基因区域的 4 个 STR 位点(D13S301、D13S133、D13S316 及 D13314)，开展以 PCR 为基础 Amp－FLP 单体型连锁间接基因诊断，可准确甄别家系中的症前患者、基因携带者及正常个体。

（三）脊髓性肌萎缩症（Spinal muscular atrophy，SMA）

SMA 系指一类由于脊髓前角细胞变性导致近端肌无力、肌萎缩的疾病。根据起病年龄和病变程度可将本病分为四型。Ⅰ～Ⅲ型称为儿童型 SMA，属于常染色体隐性遗传病，群体发病率约 1/6 000～10 000，是儿童期第二常见的神经肌肉疾病，发病率仅次于 DMD。SMA 基因定位于 5q13.1，1995 年在该区域克隆的 SMN 基因被认为是本病的决定基因，该

基因含8个外显子，cDNA长1.7kb，编码294个氨基酸。国外内研究表明，90%以上的儿童型SMA患者存在端粒侧SMN基因（SMNt）缺失，可直接检测该基因缺失进行诊断。为排除SMNt基因着丝粒拷贝（SMNc）的干扰，目前多采用PCR－SSCP方法，或错配PCR-（DraI/Dde）酶切的方法检测SMNt基因7、8号外显子的缺失状况。

（四）强直性肌营养不良症（DM）

DM为常染色体显性遗传肌病，每代起病的年龄可较上一代提前，病情可加重，即所谓早现现象。DM基因定位于19q13.3，为蛋白激酶基因，该蛋白激酶与离子通道磷酸化和细胞的活化有关。基因的3'非翻译区内三核苷酸重复序列（CTG）n的拷贝数，在正常人为5～37拷贝，DM患者可达50～3 000拷贝，当CTG的拷贝数大于50时，其基因产物在受累组织持续高表达而导致临床症状，因此拷贝数的增加与临床表型的严重程度相关。目前已能通过直接检测CTG的拷贝数，进行DM的基因诊断和产前诊断。

（五）面肩肱型肌营养不良症（Facioscapulohumeral muscular dystrophy，FSHD）

FSHD是成年人中最常见的肌营养不良症，呈常染色体显性遗传。主要表现为进行性面肌、肩胛带肌和上肢肌群无力及萎缩，可呈"猫脸"面容、"翼状肩"、"游离肩"或"蝠翼状"肩胛。FSHD基因定位于4q35区域，目前尚未克隆。但近年来在该区域发现一种具有高度多态性的*Eco*RI片段，正常人片段长度为35～300kb；在FSHD，该片段小于35kb。该*Eco*RI片段几乎全部由3.3kb的*Kpn*I串联重复单位组成，称为D4Z4，本病发病最可能是4q35区域的DNA重排，导致整数数目的D4Z4重复单位缺失，从而新产生了短于35kb的。采用*Eco*RI/*Bln*I双酶切方法，再用p13E－11探针进行Southern印迹杂交，可检出这些小的*Eco*RI片段，并使FSHD的基因诊断的敏感性和特异性大大提高。

（六）腓骨肌萎缩症（Charcot－Marie－Tooth disease，CMT）

CMT是神经科常见的遗传病之一，国外报道发病率为1/2 500～10 000。可分三型：CMT_1、CMT_2和CMTX。以CMT_1A型为最常见，占50%～85%。CMT_1A基因定位于17p11.2，为PMP22基因，编码一个髓磷脂转膜蛋白。多数患者可检测到基因片段的重复，在非重复病例中亦检测到点突变。PCR－酶切方法可检出片段的重复，并应用于症状前诊断和产前基因诊断。

（七）Huntinton病（Huntinton disease，HD）

HD又称进行性舞蹈病，该病主要侵犯尾状核和壳核及额叶皮质。临床主要表现为进行性运动异常、舞蹈样动作、人格变化、记忆力丧失和心理改变。HD基因定位于4p16.3，于1993年被克隆。研究表明该区域的IT_{15}基因的动态突变，即基因5'编码区CAG三核苷酸重复的异常扩展构成了HD发病的分子遗传学基础。通过直接检测IT_{15}基因（CAG）n的拷贝数目可进行基因诊断。

（八）Friedreich共济失调（Friedreich ataxia，FRDA）

本病为常染色体隐性遗传病。基因定位于9q13，称为X25基因，有6个外显子，编码一个由210个氨基酸构成的蛋白质，称为frataxin，于1996年被克隆。研究表明，95%的FRDA患者与X25基因1号内含子的（GAA）n三核苷酸重复顺序拷贝数的异常增加有关。正常人为7～22拷贝数，而FRDA患者可达200～900拷贝。因此，采用长PCR（long－range PCR）技术检测受检个体的（GAA）n拷贝数目即可进行FRDA的基因诊断（包括患者、携带者及产前基因诊断）。

（九）遗传性脊髓小脑性共济失调（spinocerebellar Ataxia，SCA）

SCA是以小脑、脑干和脊髓神经元变性为主的一组疾病，多呈常染色体显性遗传，临床主要表现为进行性小脑性共济失调。近年来国外学者先后克隆了SCA1、SCA2、SCA3/MJD、SCA4、SCA5、SCA6、SCA7及SCA8等亚型基因，并发现它们多与CAG三核苷酸重复顺序拷贝数的异常增加相关：SCA1基因为Ataxin－1，定位于6p22，表达序列长10.7kb，基因5'区CAG重复在正常人6～40拷贝，患者则为82～241拷贝；SCA2基因为Ataxin－2，定位于12q23－24，cDNA长4.2kb，正常人CAG重复单位的拷贝数为15～29，患者为34～59拷贝；SCA3/MJD基因为Ataxin－3定位于14q32.1，正常人的拷贝数为13～40，患者则大于65～79；SCA4和SCA5的基因分别定位于16q24－gter和11号染色体（着丝粒区）；SCA6基因定位于19p13，该型患者的CAG重复数远低于其他型患者，一般大于21～27拷贝（正常人4～16拷贝）。根据上述突变规律，可采用PCR－PAGE方法，直接检测（CAG）n重复片段拷贝数的多少进行基因诊断，并藉此进行基因分型。

（十）共济失调毛细血管扩张症（ataxia telangiectasia，AT）

AT是一种罕见的常染色体隐性遗传病，发病率为1/40 000～100 000。主要临床表现为进行性小脑性共济失调，反复肺部感染，以及眼和面部皮肤的毛细血管扩张。AT基因（ATM）定位于11q22－23，1995年克隆。已发现了多种突变形式，其中多数为基因大片段缺失，可用PCR检测该基因缺失。

（十一）脆性X综合征（Fragile X syndrome，FRAX）

是最常见的人类遗传病之一，主要表现为智力低下，语言障碍，特殊面容（如窄脸，长下巴，凸上颌，招风耳），大睾丸，多动、孤僻、反应过度等行为异常。本病是一种低外显率的X－连锁性遗传病，男女均可发病，但男性病情重于女性，发病率约1/2 000。早年通过细胞遗传学已证实本病与Xq27.3区域的一个叶酸敏感的脆性位点有关。1991年在此位点附近克隆到一个FMR1基因，cDNA的长度为4661bp，由17个外显子构成，其5'上游－250bp处有一个CpG岛，这个CpG岛的甲基化状态和（CGG）n序列的扩增可影响FMR1基因的表达，并可能是其致病的直接原因。正常人CGG拷贝数为6～54，携带者60～200，患者200～1 500，有的甚至可达2 000以上。利用探针Southern印迹杂交、RT－PCR等方法可进行基因诊断和产前基因诊断。

（十二）多发性神经纤维瘤病（neurofibromatosis，NF）

神经纤维瘤病I型（NF1）为一种常染色体显性遗传病，发病率国外统计为1/3 000，国内统计为1/2.5万，临床特点为周围神经多发性纤维瘤以及皮肤牛奶咖啡色素斑。NF1基因定位于17q11.2，跨度约300kb，cDNA全长8454bp，含有50个外显子，编码蛋白(neurofibromin)有2 818个氨基酸残基，分子量327KD。该蛋白与三磷酸鸟苷酶活化蛋白(GAP)的活性中心同源，而后者能抑制GTP变为GDP，具有抑癌作用。因此，认为NF1基因是抗癌基因，并具有控制神经细胞分化功能。已发现多种NF1基因突变类型，包括缺失、内含子插入、点突变和易位突变等。国内有学者应用PCR－SSCP法检测了我国患者NF1基因的32及33号外显子，发现我国患者的突变热区可能为32号外显子。提示应用PCR－SSCP方法可直接检测32号外显子进行基因诊断。但目前该法尚未推广，有待进一步研究。

神经纤维瘤病II型（NFII）基因定位于22q11.2－12，未克隆。

（十三）苯丙酮尿症（PKU）

PKU是一种由于苯丙氨酸代谢异常引起的常见的常染色体隐性遗传性疾病。由于肝脏苯丙氨酸羟化酶（PAH）缺乏，导致苯丙氨酸蓄积，使脑功能受到严重影响。临床主要表现为智力低下和癫痫发作、皮肤毛发浅淡等症状。PAH基因定位于12q22－12q24.1，在基因区域存在有多个RFLP，由其构成了一系列单体型，而中国人80%为单体型4。另外，在PAH基因内亦发现了大量点突变。由于突变呈高度的异质性，因此PKU的基因诊断主要以间接连锁分析法进行。最早是采用RFLP家系连锁分析，近年来发现PAH基因3号内含子存在（TCTA）n的四核苷酸重复顺序，具有高度多态性，可用PCR方法扩增并进行基因诊断和产前基因诊断。此外还可联合ASO探针杂交方法，以提高诊断的可靠性。

（十四）结节性硬化症（tuberous Sclerosis，TSC）

TSC以癫痫、智能减退和面部皮脂腺瘤为主要的临床特征，发病年龄0～15岁，7岁前多见。是另一种危害严重的神经遗传病。目前国外研究表明TSC在本质上是一种以多组织缺陷和错构瘤为特征的系统性常染色体显性遗传病，但外显率不全。除外周神经、骨骼肌及松果体外，可累及所有组织器官。TSC具有遗传异质性，分为TSC1和TSC2，与细胞增殖与分化有关，是一种抑癌基因，该基因片段缺失及点突变，将导致错构瘤的产生。TSC1基因定位于9q34.1，与扭转痉挛基因（DYT_1）及ABO血型基因紧密相邻，1997年该基因被克隆。共有23个外显子，全长约40kb，cDNA8.6kb。基因突变类型包括碱基替代、小插入和缺失、无义突变、阅框移位，剪接位点改变等。TSC2基因定位于16p13.3，与PKD1（多囊肾）基因紧密相邻，1993年被克隆，长约1.5Mb，包含41个外显子，cDNA 5.5kb，国外迄今已发现了35种碱基改变，22种为致病的突变，10种为多态现象。

（十五）扭转痉挛

基因定位于9q32－34，为DYT_1基因，已被克隆。利用其cDNA探针杂交及PCR方法可进行基因诊断。

（王 柠）

参考文献

1. 金冬雁，黎孟枫，等．分子克隆实验指南．第二版．北京：科学出版社，1996．456～595
2. 孙乃恩，孙东旭，朱德煦．分子遗传学．南京：南京大学出版社，1996．23
3. 刘焯霖，梁秀龄．神经病遗传学．北京：人民卫生出版社，1988．125～137
4. 王柠，吴志英，慕容慎行，等．Duchenne型肌营养不良症高风险家系的产前基因诊断．临床神经病学杂志，1999，12（3）：164
5. 吴志英、王柠，林珉婷，等．单链构象多态技术检测脊髓性肌萎缩症基因缺失．中华神经科杂志，1998，31（5）：289
6. Koenig M，hoffman EP，Bertelson CJ，Monaco AP，Feener C，Kunkel LM. Complete cloning of the Duchenne muscular dystrophy（DMD）cDNA and preliminary genomic organization of the DMD gene in normal and affected individuals. Cell，1987，50:509
7. Wu Zhiying，Wang Ning，Lin Minting，et al. Mutation Analysis and Genotype-Phenotype Correlation in Chinese Patients with Wilson Disease. Archives of Neurology，2001，58（6）：971
8. Richard J, Lemmers LF, Van der Maarel, et al. Inter-and intrachromosomal sub-teromeric rearrangements on 4q35: implications for facioscapulohumeral muscular dystrophy(FSHD) aetiology and diagnosis. Hum Mol Genet, 1998, 8(7): 1207

第六章 神经影像学诊断基础

第一节 CT检查

计算机体层成像（computed tomography，CT）检查简便、迅速、安全、无痛苦。CT图像是断层图像，空间分辨率高，解剖关系清楚，病变显示良好，对病变的检出率和诊断的准确率均较高。此外，CT可以获悉正常组织与病变的X线吸收系数，以进行定量分析。因此，在神经影像学诊断中发挥着重要作用。

一、成像原理

CT是用X线束对人体某一部位一定厚度的层面进行扫描，由探测器接收透过该层面的X线，转变为可见光后，由光电转换器转变为电信号，再经模拟/数字转换器转为数字，输入计算机处理。图像形成的处理有如对选定层面分成若干个体积相同的长方体，称之为体素。扫描所得信息经计算而获得每个体素的X线衰减系数或吸收系数，再排列成矩阵。数字矩阵可储存于磁盘或光盘中，经数字/模拟转换器把数字矩阵中的数字转换为由黑到白不等灰度的小方块，即像素，并按矩阵排列，即构成CT图像。所以CT图像是重建图像，每个体素的X线吸收系数可以通过不同的数学方法算出。

二、CT的相关概念

1. CT值　是CT检查中表达组织密度的同一单位，用HU表示，可反映组织对X线的衰减系数，但并非绝对值，规定水的CT值为0，骨的CT值为+1000是上界，空气的CT值为-1000，其他组织介于此范围内。应注意的是当病变直径小于层厚时，由于部分容积效应不能准确反映病变的CT值时，可造成漏诊或误诊。

2. 窗技术　是CT检查中用以观察不同密度的正常或病变组织的一种显示技术，包括窗宽和窗位，窗宽指CT图像上所显示的CT值范围，此范围内的组织以不同灰度显示，高于或低于此范围的组织分别为白影和黑影；窗位指窗中心的位置，通常以所观察组织的CT值为窗位。适当的应用窗技术可提高病变的诊断率。

3. CT图像的评价指标　包括空间分辨率、密度分辨率和伪影三方面。空间分辨率指CT对于物体空间大小的鉴别能力，通常用可识别最小物体直径（mm）来表示；密度分辨率指CT对于密度差别的分辨能力，以百分数表示。与X线照片相比CT的密度分辨率较高而空间分辨率较差。实际工作中常见伪影包括运动伪影、两种密度悬殊很大部位处的伪影及CT装置本身造成的伪影。

三、扫描技术和方法

1. 普通扫描　根据不同扫描部位采用不同，一般来说，头部检查时多采用横断面扫

描，基线多用眶耳线，有时采用冠状位，层厚3～10mm，可连续或间断扫描。椎间盘检查多采用薄层扫描，扫描线角度需根据定位像决定，脊髓和椎体附件的病变可根据需要制定合理的扫描方案。应用螺旋CT进行的连续薄层扫描可进行任意方位的重建，即三维CT。

2. 造影增强扫描　是经血管内注入水溶性碘造影剂后再行扫描的方法。目的是提高病变组织同邻近结构的密度差，以显示普通扫描未显示或显示不清的病变。病灶强化与病变组织血循环丰富，病变周围组织充血与过度灌注，病变血脑屏障形成不良或被破坏有关。通过病变有无强化和强化形式，以对病变组织类型做出判断。常用造影剂有60%～76%泛影葡胺和优维显进行静脉滴注。

3. 造影扫描　这种扫描是对某一结构进行先造影再行扫描的方法，可以更好地显示该结构病变，如脑室造影、脑池造影、脊髓造影CT。

4. CT血管造影(CTA)　是经周围静脉注入碘造影剂，在靶血管内造影剂充盈的高峰期用螺旋CT进行快速的体积数据采集，由此获得的图像再经各种计算机处理技术，形成三维血管影像。主要用于小动脉瘤、动静脉畸形（AVM)、烟雾病的诊断及颅内肿瘤的鉴别诊断上。其优点是可作为一种无创性的血管疾病筛选方法，不足之处在于空间分辨率不及DSA，且易受部分容积效应的影响。

四、神经CT的临床应用

(一) 外伤

1. 颅脑外伤　分为原发性和继发性损伤，原发性损伤包括颅骨骨折、颅缝分离、颅内血肿和出血以及脑挫裂伤等，继发性损伤包括逐渐发生的脑水肿、血肿及脑疝等。CT可很好地显示各种外伤性病变，不仅可清楚显示骨折部位，而且能同时显示颅内的骨碎片(图6-1)。硬膜内、外及脑内血肿CT图像上呈高密度，不难发现和鉴别（图6-2)，值得注意的是亚急性期硬膜下血肿可表现为等密度，仅见占位效应，此时MRI较CT有明显优势。蛛网膜下腔出血表现为脑沟、脑池内高密度（图6-3)。脑水肿表现为脑内低密度区。慢性期病变如发生脑软化表现为与脑脊液相近的低密度，出现钙化则表现高密度影。对于脑疝及脑积水、积气等继发性损伤的显示是普通X线所无法比拟的（图6-4)。

2. 脊柱外伤　包括骨性椎管损伤和脊髓损伤，利用三维CT对骨性椎管包括椎体及附件损伤的诊断较普通X线有优势（图6-5)，但对脊髓的损伤仍应靠MRI检查。

(二) 脑血管病

1. 脑缺血　脑缺血病变主要包括急性血管闭塞引起脑梗死和脑动脉硬化所至的皮层下动脉硬化性脑病。脑梗死表现为脑内低密度区，好发于分水岭及基底节区，其形态多与闭塞血管供血范围一致。增强扫描呈脑回状或斑片状强化是其特点，在发病24小时内CT可表现为阴性，应注意短期复查。发病后2～3周因肉芽组织增生梗死灶可显示不清，称之为“模糊效应”，增强扫描可发现病灶强化。如在低密度的梗死区内出现高密度出血时，称为出血性梗死（图6-6)。腔隙梗死指因穿支动脉硬化引起的直径1～1.5cm的小梗死灶，好发于基底节区。皮层下动脉硬化性脑病常表现为两侧大脑半球半卵圆中心对称性低密度，伴有深部脑白质萎缩和腔隙性脑梗死（图6-7)。

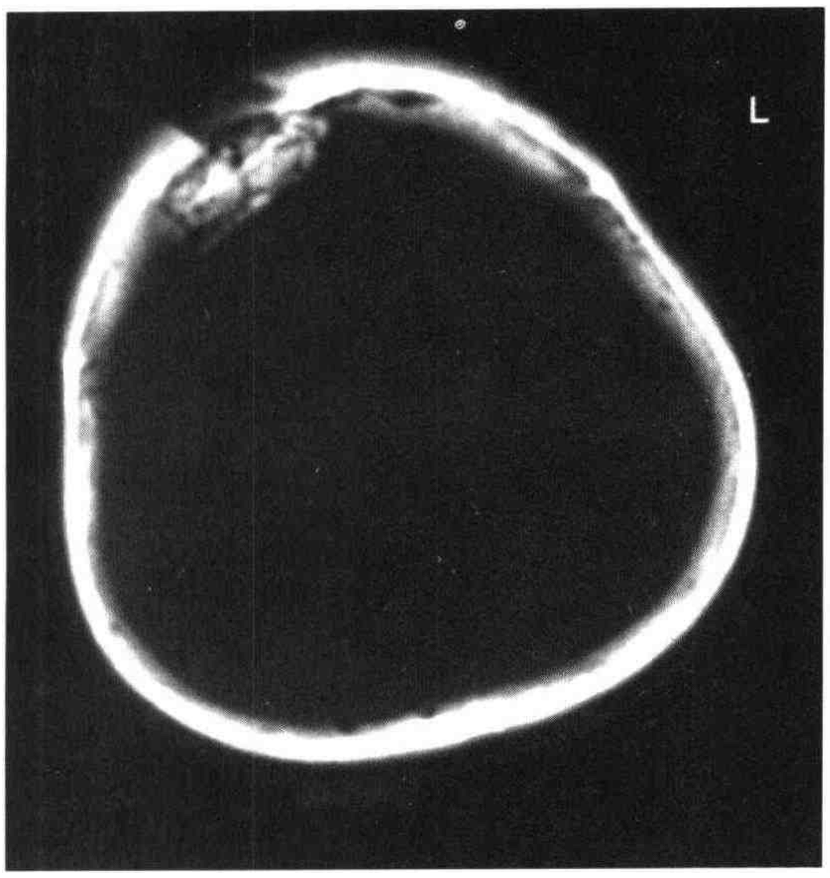


图6-1 颅骨骨折并颅内积气 CT骨窗显示额骨内外板粉碎性骨折并见点状低密度气体

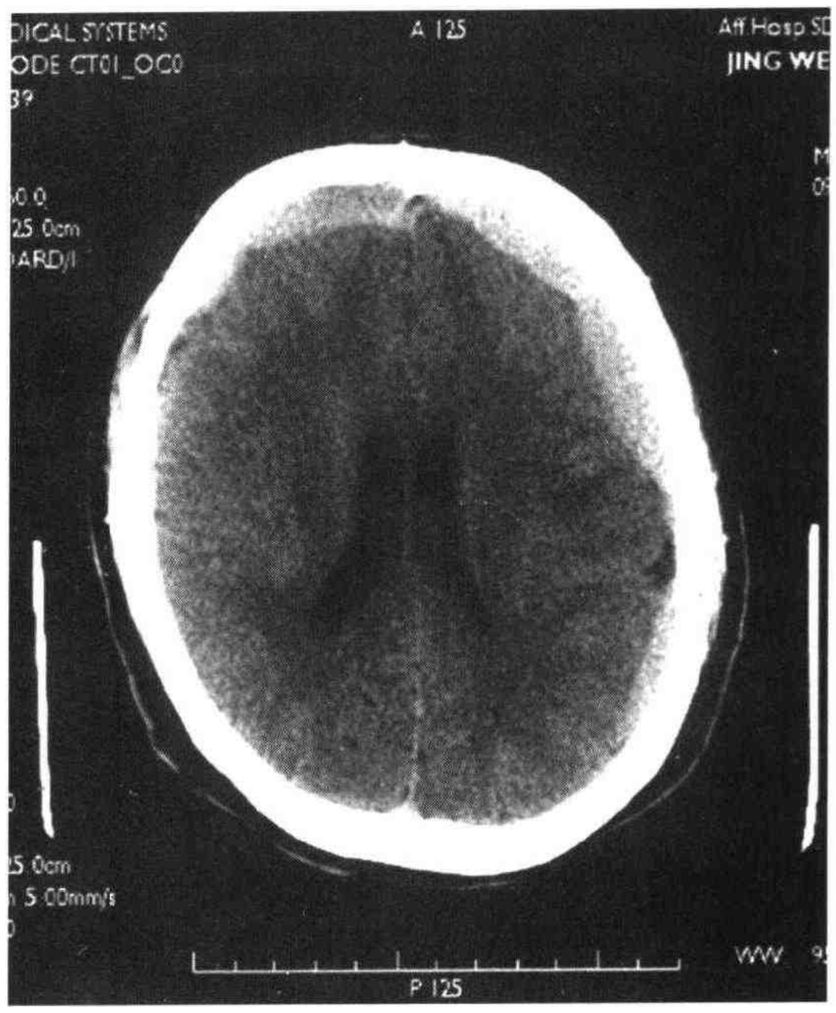


图6-2 急性硬膜下血肿 CT显示双侧颅骨内板下方新月形高密度区，脑实质受压，沟回显示不清

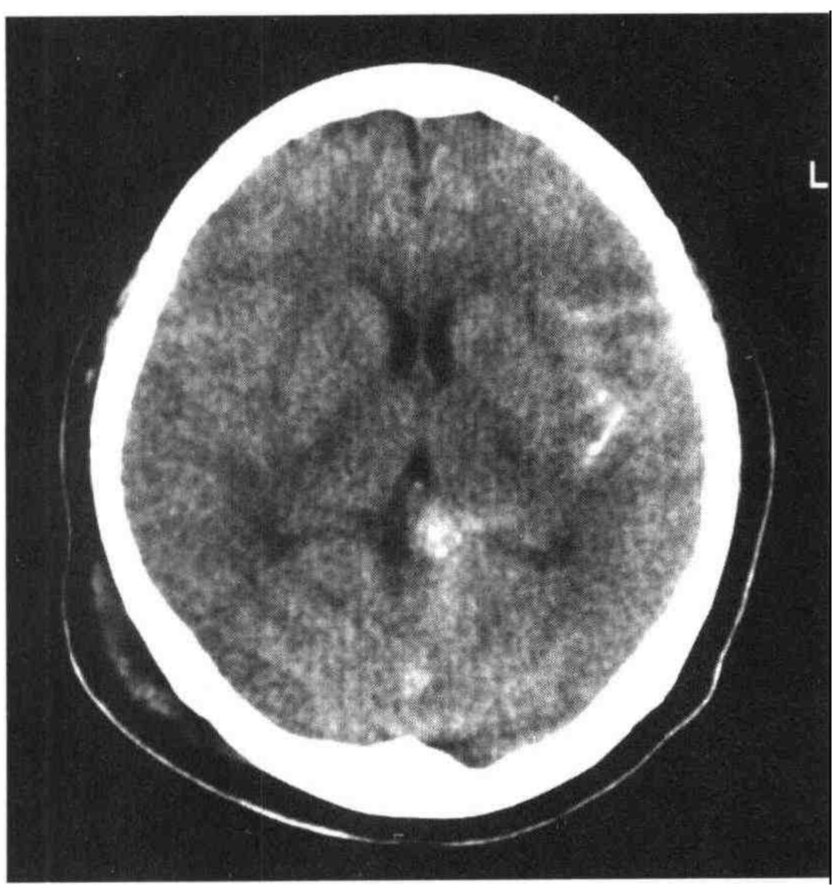


图6-3 蛛网膜下腔出血 CT显示左侧侧裂池、环池内铸型状高密度区

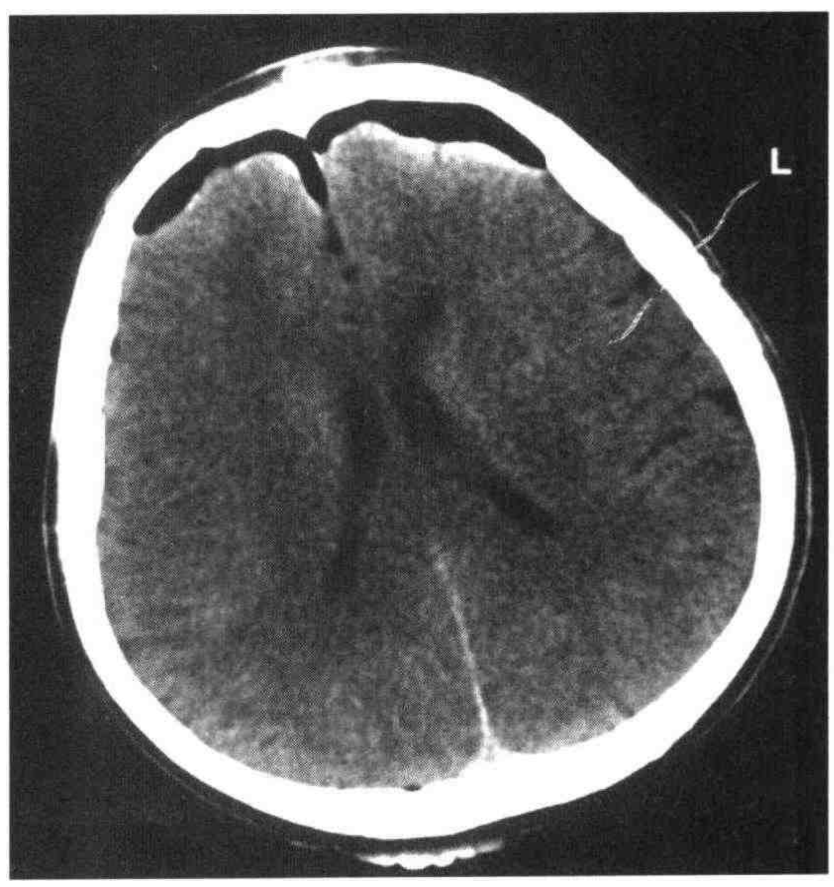


图6-4 颅内积气 CT显示双额骨内板与脑实质之间新月形低密度区

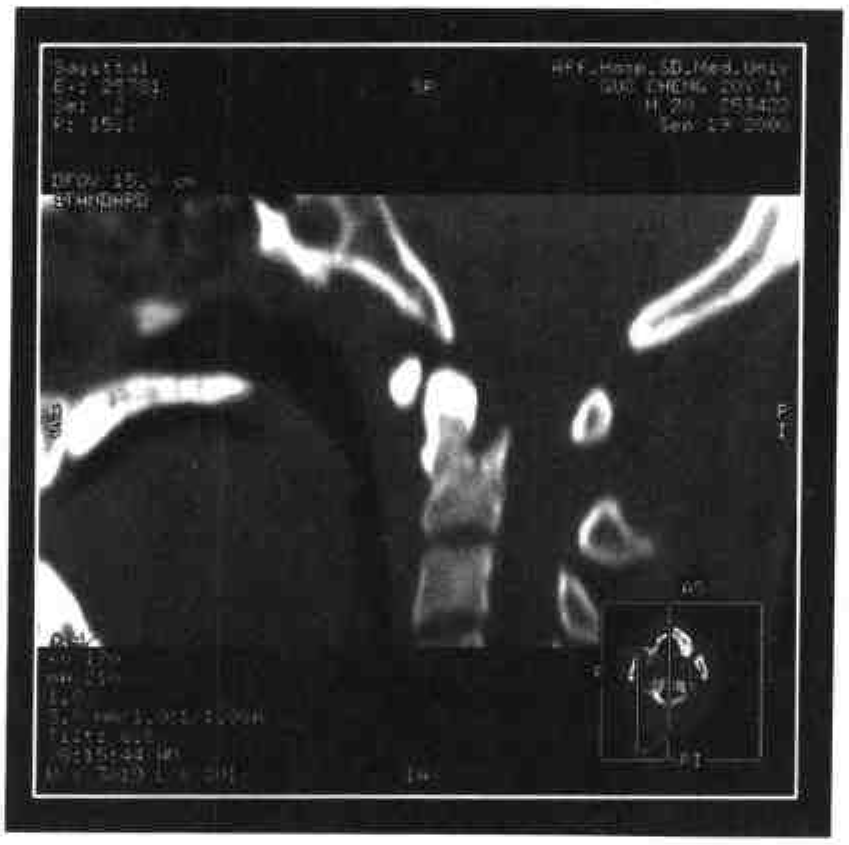


图 6-5 枢椎齿突骨折 CT 三维重建矢状位图像显示枢椎齿突骨折并向前下放移位



图 6-6 出血性脑梗死 CT 显示右侧大脑前中动脉供血区大片状低密度梗死灶，其内散在大小不等的点、片状高密度出血灶，占位效应明显



图 6-7 腔隙性脑梗死 CT 显示右侧基底节区卵圆形低密度灶，直径小于 10mm

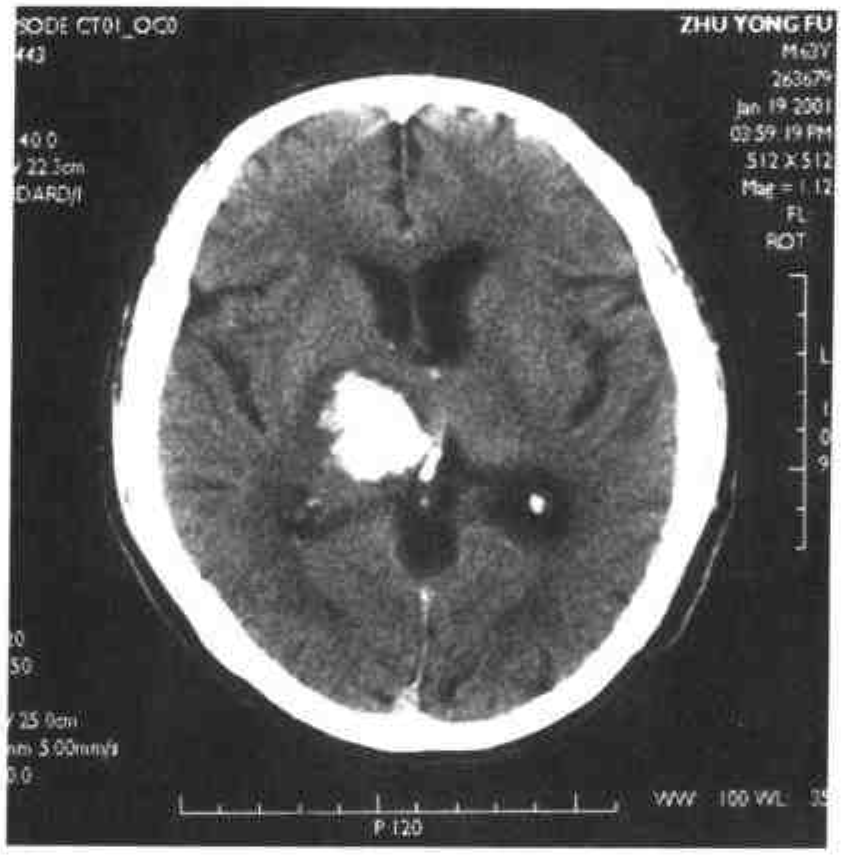


图 6-8 丘脑出血 CT 显示右侧丘脑一类圆形高密度血肿

2. 脑出血 出血性病变根据病因不同有不同表现，如高血压性脑出血多发于基底节、脑干和小脑（图 6-8），而动脉瘤和血管畸形出血则多发于原位或病变附近。

3. 脑血管瘤包括动脉瘤和脑血管畸形，前者多以蛛网膜下腔出血为首发症状，通过 CTA 可清晰显示动脉瘤全貌及载体动脉。脑血管畸形中最常见的是动静脉畸形和海绵状血管瘤，CT 平扫的优势在于发现病变内的钙化灶，增强扫描病变可强化或不强化（图 6-9）。

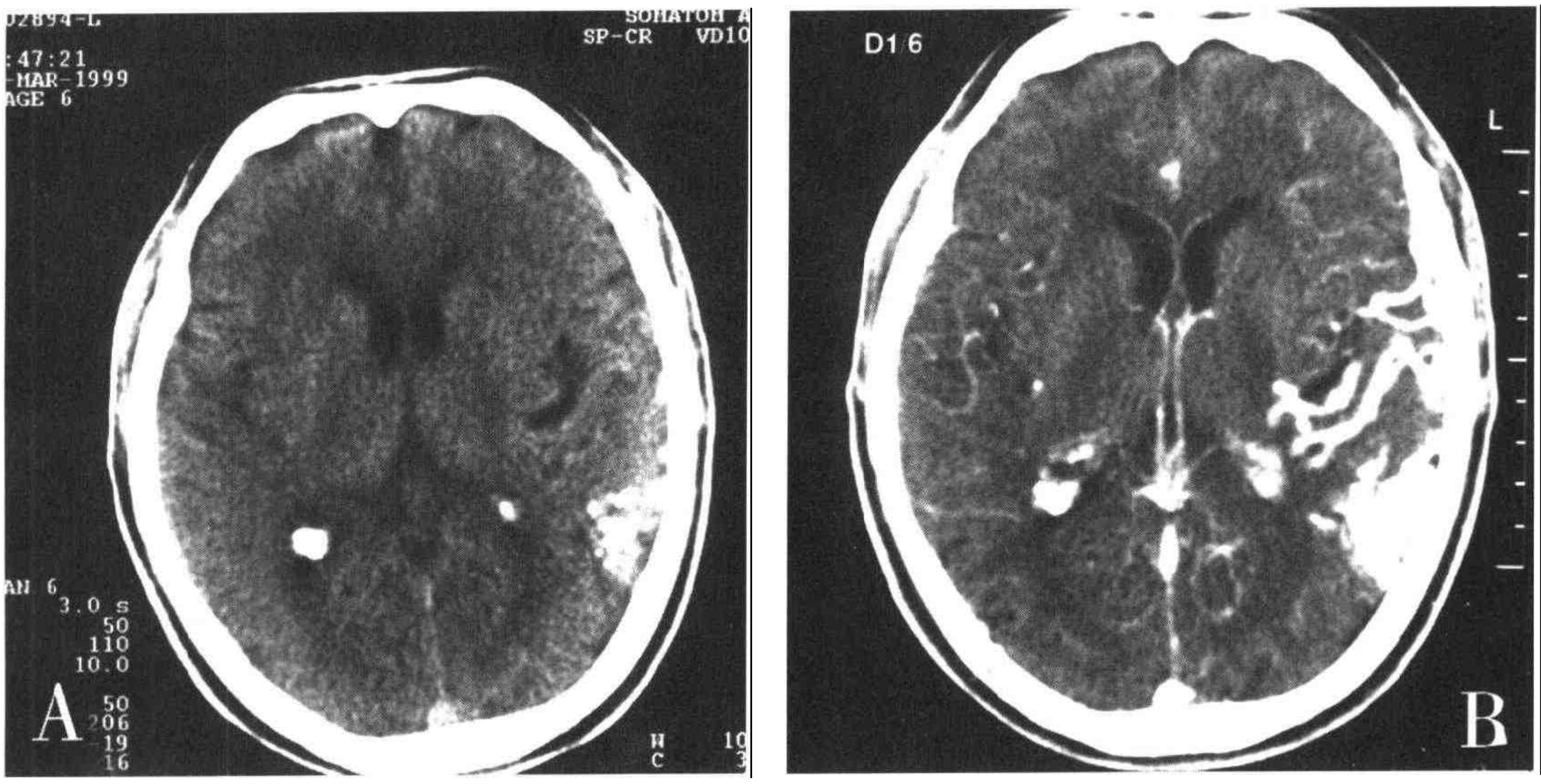


图 6-9 AVM A.CT平扫 显示左颞后低密度病灶内点片状高密度钙化灶 B.增强CT扫描显示相应部位有粗大迂曲的供血动脉及引流静脉明显强化

（三）感染性疾病

1.颅内感染 分为细菌感染、病毒感染、霉菌感染和寄生虫感染。对于细菌和霉菌感染，CT平扫可显示脓肿及各种肉芽肿的大小、形态、边缘、内部结构、钙化灶及周围水肿，并且随病变发展有不同表现。增强扫描可呈环状、斑片状或结节状强化。病毒性脑炎表现为脑内低密度区。颅内最常见的寄生虫感染为囊虫病，其CT表现根据其分期可有所不同，多表现为直径0.5～1cm低密度囊性病变，其内可见等密度壁结节，CT的优势在于能够显示囊壁和头节的钙化（图6-10）。

2.脊髓感染 CT对脊髓的感染性病变不敏感。

（四）肿瘤

1.颅内肿瘤 在肿瘤性病变的诊断中，CT和MRI较其他影像学检查有着绝对优势，可显示肿瘤的位置、大小、范围、数目，对70%的病变甚至可做出定性诊断，其中MRI定位诊断更准确，而CT的优势在于发现病灶内的钙化和周围骨质结构的改变。常发生钙化的肿瘤有脑膜瘤、少突胶质细胞瘤、颅咽管瘤等（图6-11）；常引起骨质破坏的肿瘤有脊索瘤和脑膜瘤，前者主要累及枕骨斜坡，后者可累及邻近颅板。

2.椎管内肿瘤 通过椎管内造影CT检查可间接显示肿瘤，但不如MRI直观。

（五）畸形

在神经系统畸形的诊断中，与MRI相比，CT的优势在于发现骨骼系统畸形及钙化灶，如结节性硬化的结节钙化。

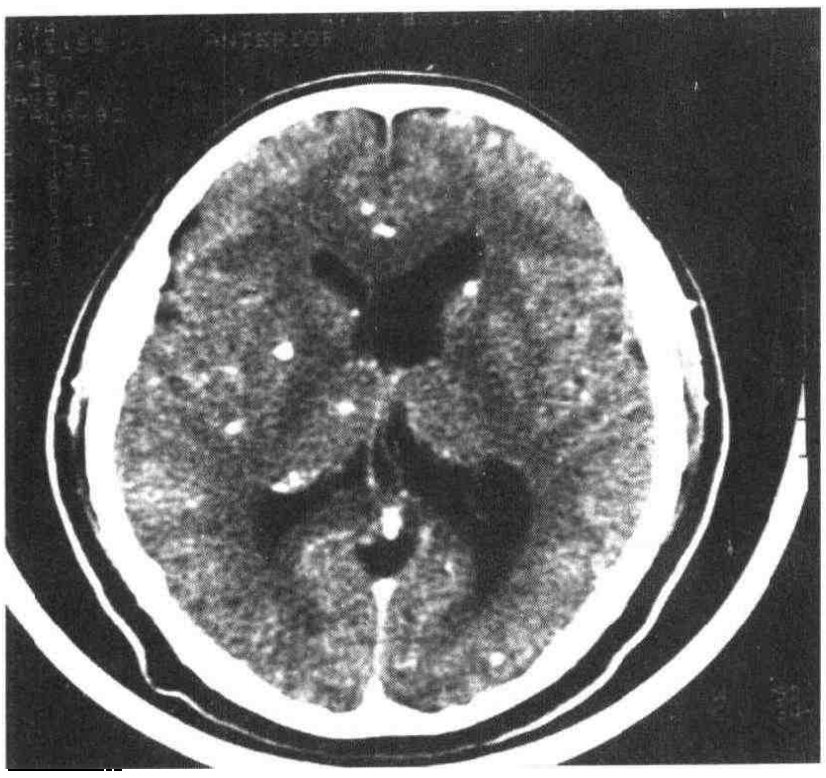


图 6-10 脑囊虫病 CT 显示脑实质内室管膜下有多个点状高密度影，直径 2～3mm，为钙化的头节

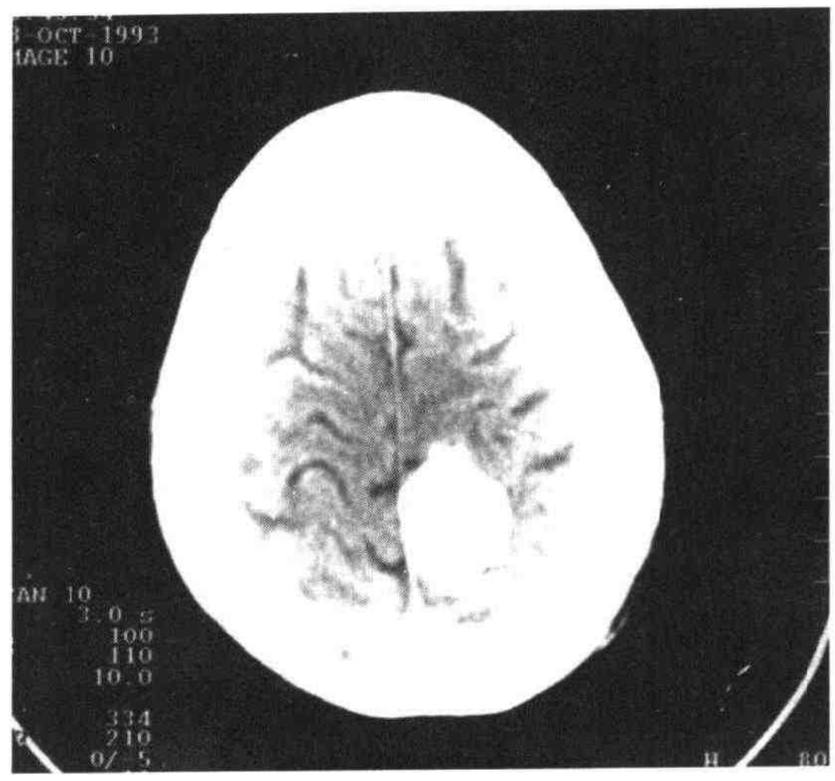


图 6-11 镰旁脑膜瘤 CT 示大脑镰左旁一呈团块状钙化脑膜瘤

（侯金文）

第二节 磁共振成像检查

磁共振成像（magnetic resonance imaging，MRI）技术自 1981 年应用于临床以来，以其具有组织分辨力高、三维成像能力、多功能检查技术、新软件开发、以及对人体无 X 线损伤等优势，在中枢神经系统疾病的诊断中发挥着极其重要的作用。

一、MRI 的基本原理

磁共振成像是指具有磁性的原子核处于外界静磁场中，受一个适当频率的射频电磁波激发后，产生共振，向外界发出电磁信号的过程。磁共振现象的产生有三个基本条件：具有磁性的原子核、外界静磁场和适当频率的电磁波。

人体各组织中有丰富的氢原子核，氢原子核只有一个质子，含奇数质子的原子核具备磁性，犹如一种旋转的核磁体。在自由空间中，质子排列杂乱无章。如果将磁矩指向杂乱的质子群置于强大的静磁场中，质子群的磁矩将会沿静磁场的方向作定向排列。多数质子平行于静磁场方向排列成低能级质子，少数质子呈反平行方向排列成高能级质子。低能级质子与高能级质子之间来回翻转、相互抵消而产生“平衡”的磁化矢量，该磁化矢量的指向与静磁场方向相同，称为“纵向磁化”。射频脉冲是一种射频磁场，也称交变磁场，用于激励平衡状态的原子核系统，使已取向的质子旋转 90°，产生一横向磁化矢量，称为“横向磁化”。处于低能级的质子通过吸收射频的能量后跃迁至高能级状态，使高能级质子数多于低能级质子数，质子系统处于受激励状态。在 MRI 中射频脉冲把能量传递给低能级质子的过程称“共振”。新获得的横向磁化矢量已不再与静磁场叠加，当具有一接收装置时，则可接收到随质子运动方式而变化的横向磁化所产生的感应电流，这就是磁共振信号。

当射频脉冲停止，质子即迅速恢复原来的状态，新建立的横向磁化矢量逐步消失，而原来的纵向矢量逐步恢复，该过程称为“弛豫”。纵向磁化恢复到原来大小的过程称纵向弛豫，即“T_1”，所需时间为 T_1 弛豫时间。横向磁化逐步消失的过程称横向弛豫，即“T_2”，所需时间为 T_2 弛豫时间。不同成分和结构的组织，其 T_1 和 T_2 值不同。纵向弛豫过程中，氢质子将其吸收的能量释放到周围环境中（即晶格中），质子所处晶格内质子的进动频率与 larmor 频率越相似，则氢质子的能量释放就越快，组织的 T_1 弛豫时间就越短，信号强度越高，如脂类分子。反之，质子所处晶格内质子的进动频率与 larmor 频率相差越大，则氢质子的能量释放就越慢，组织的 T_1 弛豫时间就越长，信号强度越低，如纯水分子。

当质子群所处的静磁场强度不均匀时，在横向弛豫过程中，各质子很快地失去进动的相位一致性，T_2 弛豫时间较短。含有大分子的液体，分子运动较慢，质子间进动频率差别较大，维持相位一致性的时间较短，T_2 弛豫时间即较短。纯水分子运动很快，内部各局部的磁场差别不大，质子维持相位一致性的时间较长，因此 T_2 值较长。长 T_2 呈高信号强度，短 T_2 呈低信号强度。

磁共振成像与 CT 一样，是人体断面的数字图像。所不同的是 MRI 为多参数成像，每一个体素的亮度灰阶值与 T_1、T_2、质子密度以及流动液体参数有关，而 CT 只与组织的 X 线衰减有关系。因此，MRI 较 CT 可获得更多的信息。人体各种组织 T_1、T_2 以及质子密度值的差异，是 MRI 区分正常与异常以及诊断疾病的基础。为了评判被检组织的各种参数，人们通过调节重复时间 TR、回波时间 TE，以得到突出某个组织特征参数的图像，这种图像被称为加权像（weighted image，WI）。把分别主要反映组织 T_1、T_2 弛豫时间和质子密度特征的图像，相应称作 T_1WI、T_2WI 和 PDWI。

MRI 具有高软组织分辨率，使不同组织显示出不同的信号强度，为病变的定位和定性诊断提供重要信息。T_1WI 能够出色地显示病变的解剖背景，T_2WI 对病变具有较高的敏感性，并且常以脑实质内的高信号区预示病变的存在。但是，在 SE 序列的 T_2WI 中，由于脑组织信号的衰减明显快于脑脊液，加上高信号脑脊液产生的部分容积效应和运动伪影在一定程度上影响了其显示病变的能力。采用液体衰减反转恢复（FLAIR）序列，通过调整扫描参数来抑制脑脊液信号，产生重 T_2 加权，使脑脊液成为低信号，消除脑脊液的部分容积效应，以详尽显示脑的解剖结构，并在紧靠脑脊液的区域产生病变的高对比，从而更清楚地显示病灶（图 6-12）。

流空效应是指正常流速的血流不产生或只产生很低的信号，形成与另外一些组织间非常好的对比（图 6-13）。其原因非常复杂，但可简单解释为快速的垂直与扫描层面的血流，因其中的氢质子在选定的扫描层面内停留的时间太短，尚未激发出 MR 信号即已流出该层面。另外，涡流也是流动效应产生的原因之一。另一方面，流动慢的血流产生的信号比静止血流产生的信号高，此现象称为反常增强或流动相关增强。其原因是由于在成像平面内未被磁化的质子被进入该层面的充分磁化的质子代替，当它被激发时，产生较强的 MR 信号。应用多层面成像时，即便流速正常，由于流动相关增强现象，流入层内的血管中也有较高的信号。血流的流空效应以及流动相关增强现象是不用对比剂即可在 MRI 图像上显示血管的基础。

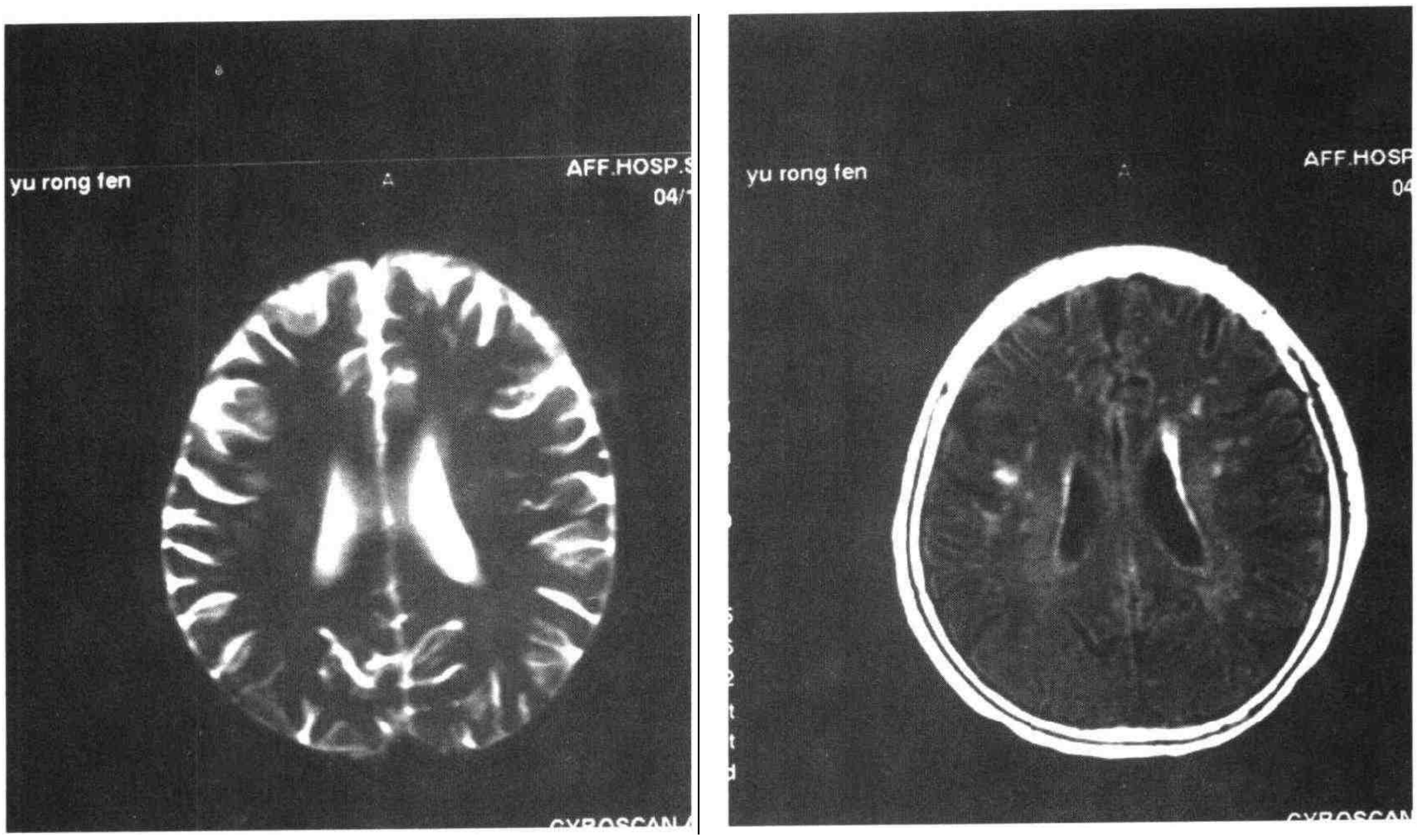


图 6-12　FLAIR 序列 MRI 清楚地显示在 T_2WI 上显示不清的脑白质内高信号灶

与 CT 增强检查相似，通过静脉注射造影剂也可进行 MRI 增强检查，目前最常应用的造影剂为钆造影剂，即二乙烯三胺乙酸钆（Gadolinium diethylene－triamine pentaacetic acid）的螯合物，简称 Gd－DTPA，钆为一种顺磁性物质，可形成局部小磁场，从而使周围的质子弛豫时间缩短，在 T_1WI 上表现为增高的信号强度，所以增强检查是注射造影剂后 T_1 加权扫描。Gd－DTPA 不能穿过正常的血脑屏障（BBB），所以它不积聚在正常的脑组织或 BBB 不受累的病变中，但能聚积在 BBB 破坏或有异常血供的病变内，如肿瘤、脓肿、肉芽肿、亚急性梗死、多发性硬化的活动病灶等（见图 6-20）。另外，虽然正常脑组织不被强化，但是一些缺乏 BBB 的颅内结构，如垂体、垂体柄、脉络膜，以及硬膜结构如海绵窦壁、大脑镰、小脑幕等可被强化，据此可间接判定 Gd－DTPA 的增强效果。目前，Gd－DTPA 主要用于中枢神经系统疾病的发现和定性诊断。

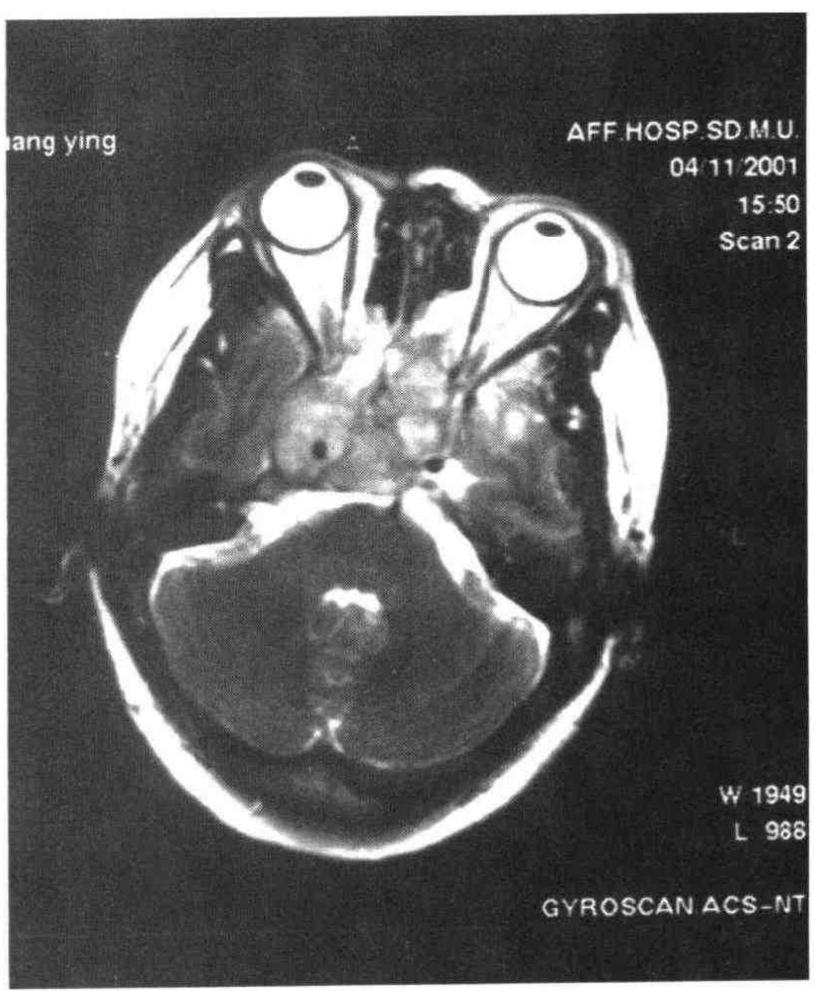


图 6-13　T_2WI 显示被垂体瘤包绕的双侧颈内动脉因流空效应呈低信号

二、MRI技术的优势与限度

（一）优势

1. MRI可利用被检组织的物理和生化特性（如水、铁、脂肪、血管外血液及其降解后产物等）来做组织特性的评价，以区分不同组织。

2. 通过流动效应来评价血流和脑脊液的流动。

3. 自旋回波序列扫描时，骨皮质及钙不发射信号。因此，被骨骼所包围的组织，如颅后窝和椎管内的组织得以清楚显示，不像CT那样会受骨产生的伪影所影响。

4. MRI扫描时，无需移动患者即可作多方向的扫描，因此对病变的定位，以及放射治疗和手术方案的制定很有帮助。

5. MRI增强扫描时所用的顺磁性对比剂无毒性反应，宜于对血脑屏障完整性的研究。

6. MRI图像信号的采集不是利用电离辐射，也无需含碘的对比剂；在检查前不用对患者进行特殊的准备；加之它是一种无创性的检查，所以易为患者所接受。

（二）限度

1. 危重患者，不能很好合作和配合的患者，不能接受此项检查，或因监护系统及生命维持系统不能进入磁体房，或因扫描时间太长而不能耐受之故。

2. 由于磁体扫描膛较小，少数患者会有幽闭感，不能很好配合只得中止检查。另外对过于肥胖的患者亦不易进入扫描膛，或即使进入，也可能因肢体碰触线圈而造成图像不良。

3. 带有心脏起搏器或体内带有磁铁性医疗装置的患者均受到限制，不能接受检查。

4. 自旋回波成像时，钙无信号，在诊断以病理钙化为特征的病变时，会受到影响。

5. MRI是一种高科技的成像仪器，需要一定的技术力量和器材来维持其运转，因此费用较高。

三、MRI的新进展

（一）MR波谱分析（MR spectroscopy，MRS）

MRS主要通过射频脉冲激励被检物质的原子核，并将MR信号经傅立叶转换，在化合物固有频率的位置上以显示出的峰波来表示，即使是很微量的化合物也能判断或定量，来观察其代谢状态。MRI是根据磁共振信号的空间位置做成的分布图，而MRS是将一个空间内许多信号分别用不同的峰值曲线显示而成。医用MRS主要的核素有^{1}H、^{13}C、^{19}F、^{23}Na、^{31}P，其中^{31}P在活体能量代谢和磷质代谢中占有重要地位，可作磷化合物的定量测定。近年来，^{1}H MRS的临床应用也日渐增多，尤其对脑组织代谢和颅脑疾患的代谢测定，与^{31}P MRS同样成为很有价值的生化分析方法。

（二）弥散加权MR成像（diffusion－weighed MR imaging）

在活体内用弥散磁共振成像来测绘出水的质子微观运动的图像是近年来集中研究的课题之一。弥散成像最重要的临床应用在于急性脑缺血的研究。缺血开始几分钟内，弥散加权像上缺血区显示比正常组织亮，缺血区的弥散系数明显下降。发病后2小时即可在弥散加权像上发现直径4mm的腔隙性病变。显示早期缺血的这种弥散变化是可逆的，这将为早期治疗提供极有用的信息。另外，弥散成像对于描绘脑白质的发育与解剖，以及鉴别正常脑白质、坏死或囊变、水肿区及实质性肿瘤方面，可提供常规MR所不能得到的信息。

（三）灌注 MR 成像（MR perfusion imaging）

灌注 MR 成像的目的是检测毛细血管水平的流动，灌注致力于显示通过毛细血管网的血流情况，以研究提供氧和营养物质到其周围组织的功能。灌注成像可提供常规 MRI 及 MRA 所不能获取的血液动力学方面的信息。

（四）功能性磁共振成像（functional MRI，fMRI）

检测患者接受刺激（包括视、听、触觉等）后的脑灌注变化，用于皮层活动的功能定位，是目前神经学最活跃的领域之一。fMRI 技术以磁性对比剂或去氧血红蛋白〔血氧水平依赖（BOLD）对比增强成像〕的敏感效应为基础，获得刺激与静息状态的扫描数据，采用信号相减或其他后处理方法，检测出脑兴奋区内象素信号幅度的微小变化。目前fMRI 主要用于：①神经生理学和神经心理学研究；②精神病学和神经病学研究；③神经外科学和神经肿瘤学中对肿瘤等病变手术方案的制定和预后估计，以减少手术造成的功能损害和术后并发症。

四、神经 MRI 的临床应用

（一）颅脑肿瘤

颅内肿瘤正确的定性诊断是建立在综合考察肿瘤的部位、信号特点、血供、增强情况，以及周围水肿情况的基础上，其中最重要的是肿瘤的部位和信号特点。

1. 肿瘤部位　首先需区分肿瘤位于脑内或脑外。脑外肿瘤常呈现以下表现：①肿瘤有一宽基底部，紧贴于颅骨内面或邻近的硬脑膜结构（图 6-14）；②肿瘤邻近蛛网膜下腔增宽；③邻近脑皮质受挤压变形且向脑室方向移位；④肿瘤边缘有裂隙状脑脊液信号或血管流空区，代表受压的脑池、脑沟或瘤周血管，可呈现“假包膜”征象；⑤脑室内肿瘤有肿瘤所在的脑室的扩大，肿瘤四周或部分周边由脑脊液包绕。

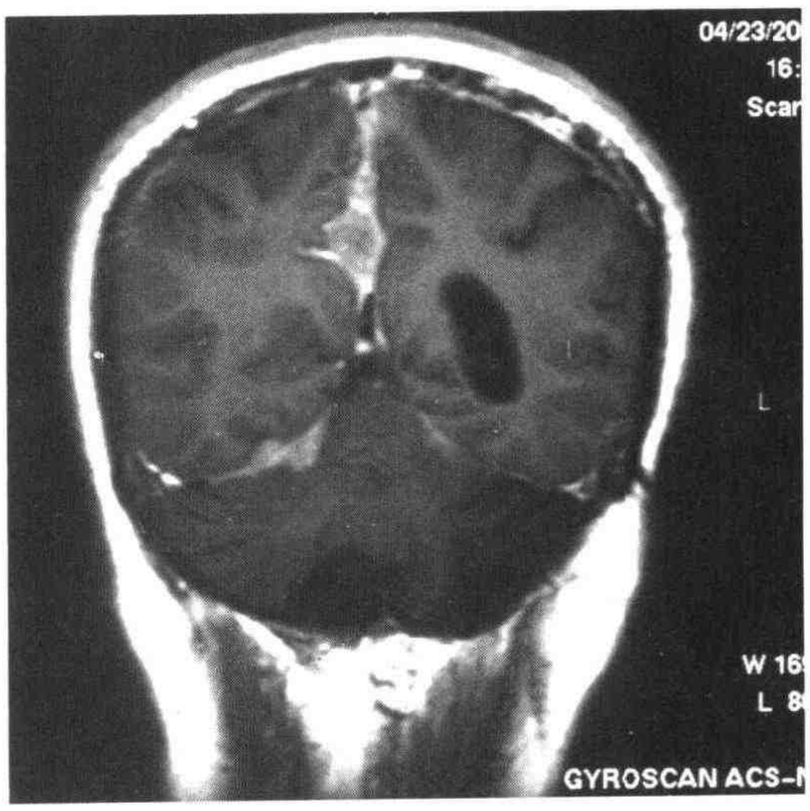


图 6-14　多发性脑膜瘤　增强 T_1WI 显示大脑镰旁及右侧小脑幕上下的多个瘤体呈均匀性明显强化

2. 肿瘤信号特点　绝大多数肿瘤由于肿瘤细胞内和（或）细胞外自由水增多，在 T_1WI 上呈低信号，在 T_2WI 呈高信号，构成了这部分肿瘤信号变化的共同特征，尽管个别肿瘤 T_1 和 T_2 延长时间有差别，例如脑膜瘤，T_1W 与 T_2WI 上信号强度均与脑灰质相似，星形细胞瘤的信号强度有时可类似囊肿。有些肿瘤由于含有一些较特殊的成分，其 MRI 信号强度不同于绝大多数肿瘤，在 T_1WI 上它们可整体或部分呈高信号，如颅咽管瘤、胶样囊肿、皮样囊肿、畸胎瘤、出血性肿瘤以及黑色素转移瘤等；在 T_2WI 上呈等或低信号强度，如钙化性肿瘤、结肠癌或前列腺癌脑转移等。信号强度的均匀性一般与肿瘤的良恶性程度有关，良性肿瘤信号强度较均匀，如Ⅰ级星形细胞瘤、脑膜瘤。恶性肿瘤信号强度多不均匀，如胶质母细胞瘤、脑转移瘤。有些良性肿瘤如颅咽管瘤信号可以很不均匀。肿

瘤若发生囊变、坏死、出血或钙化，也可影响肿瘤信号的均匀性。总之，肿瘤的信号强度和均匀性虽有一定规律性，为肿瘤的定性诊断提供帮助，但不是绝对的，不能作为肿瘤定性的标准。

3. 肿瘤边缘 良性肿瘤边缘光整，对周围有浸润的恶性肿瘤往往边缘不整，如胶质母细胞瘤。有些肿瘤平扫时与正常脑组织分界不清，增强扫描由于两组织间强化程度的差异方可显示其界限，如某些鞍区脑膜瘤。

4. 肿瘤血供 血管在 MRI 中的流空现象使肿瘤周围血管及进入瘤体内的血管得以清楚显示，如垂体瘤包裹颈内动脉的情况（见图 6-13），肿瘤与静脉窦的关系，以及脑膜瘤内曲线状或圆点状的供血血管。由于大多数肿瘤 T_2WI 上呈高信号强度，所以 T_2WI 更有利于流空血管的显示。另外，对于血流的速度也可作一个大概的估计，如低信号往往提示动脉血流或流速较快的静脉血；高信号常常代表缓慢流动的静脉血。

5. 肿瘤增强情况 注射造影剂后，因脑外肿瘤不存在 BBB，加上血管丰富，因而呈均匀一致的显著强化。这类肿瘤有脑膜瘤、听神经瘤、神经纤维瘤及垂体瘤等（见图 6-14）。恶性肿瘤如Ⅲ～Ⅳ级星型细胞瘤及转移瘤等，由于 BBB 被破坏，因而可呈环行、不规则、结节状强化。良性肿瘤如Ⅰ～Ⅱ级星型细胞瘤，其 BBB 尚完整，没有或仅少量造影剂通过 BBB，故无强化或轻度强化。

6. 周围水肿情况 肿瘤并发的水肿属于血管源性水肿。由于脑白质内的血管内皮间接合松弛，肿瘤周围水肿容易在脑白质中发生、发展，水肿区边缘呈“指”状。因为水肿液自由水含量高，故呈长 T_1 长 T_2 信号强度。由于肿瘤与周围水肿的 T_1 与 T_2 时间延长不尽相同，故其信号强度往往有所差别。有些肿瘤与周围水肿的信号强度相似，要区分两者只有通过 Gd－DTPA 增强扫描，水抑制扫描有时也有一定帮助。

（二）脑部炎症

脑部炎症根据病原不同主要分为细菌性、病毒性、真菌性、寄生虫性等感染，依照发生部位又可分为脑炎、脑膜炎、脑膜脑炎及脑室炎。不同病原的感染可以有其不同的好发部位及 MRI 表现特点。

1. 细菌感染 化脓菌感染容易发生于脑的皮、髓质交界区。脑炎阶段表现为斑片状长 T_1 长 T_2 信号区，脑脓肿阶段的脓肿壁光滑、厚度均匀，呈等 T_1 短 T_2 信号，为其特点。增强扫描脓肿壁明显强化。结核感染容易侵犯脑膜，尤其是基底池软脑膜，引起脑池脑沟的铸型状强化。脑结核瘤往往与结核性脑膜炎合并存在，也可单独发生，可单发或多发于脑实质、蛛网膜下腔、硬膜下腔和硬膜外，增强扫描呈结节状或环状强化（图 6-15）。

2. 病毒性感染 不同病毒感染其 MRI 表现不尽相同。单纯疱疹病毒性脑炎的 MRI 特征较明显，表现为单侧或双侧颞叶、岛叶或/和额叶扣带回区长 T_1 长 T_2 信号区，皮、髓质均受累，不侵及豆状核（图 6-16）。进行性多灶性脑白质病（PML）、急性播散性脑脊髓炎（ADEM）及亚急性硬化性全脑炎（SSPE）主要导致中枢神经系统的炎性脱髓鞘改变，表现为脑白质内斑片状长 T_1 长 T_2 信号区，也可部分累及灰质，以双侧大脑半球多见，少数发生于小脑、脑干或基底节区。PML 与 ADEM 为双侧非对称性分布，SSPE 通常为双侧对称性分布，也可为非对称性分布。病毒感染引起的炎症脱髓鞘改变需与多发性硬化相鉴别。

3. 霉菌感染 霉菌性脑炎、脑膜炎、肉芽肿与结核性感染的 MRI 表现相似，鉴别诊

断困难。不同霉菌所引起的中枢神经系统损害不尽相同，可为定性诊断提供一定帮助。隐球菌、组织胞浆菌属感染，易引起急慢性脑膜炎，而很少累及脑实质；曲霉菌、毛霉菌、念珠菌则更易侵犯脑实质，较少累及脑膜。其中曲霉菌和毛霉菌易寄生于血管壁或沿血管增殖，引起血管炎、血管闭塞，进而导致脑梗死和脑出血。

4. 寄生虫感染　中枢神经系统最常见的寄生虫感染是脑囊虫病，MRI 表现为脑内多发长 T_1 长 T_2 囊性病灶，有时可见囊内头节，呈圆点状。与 CT 相比 MRI 的劣势在于不能显头节或囊壁的钙化。

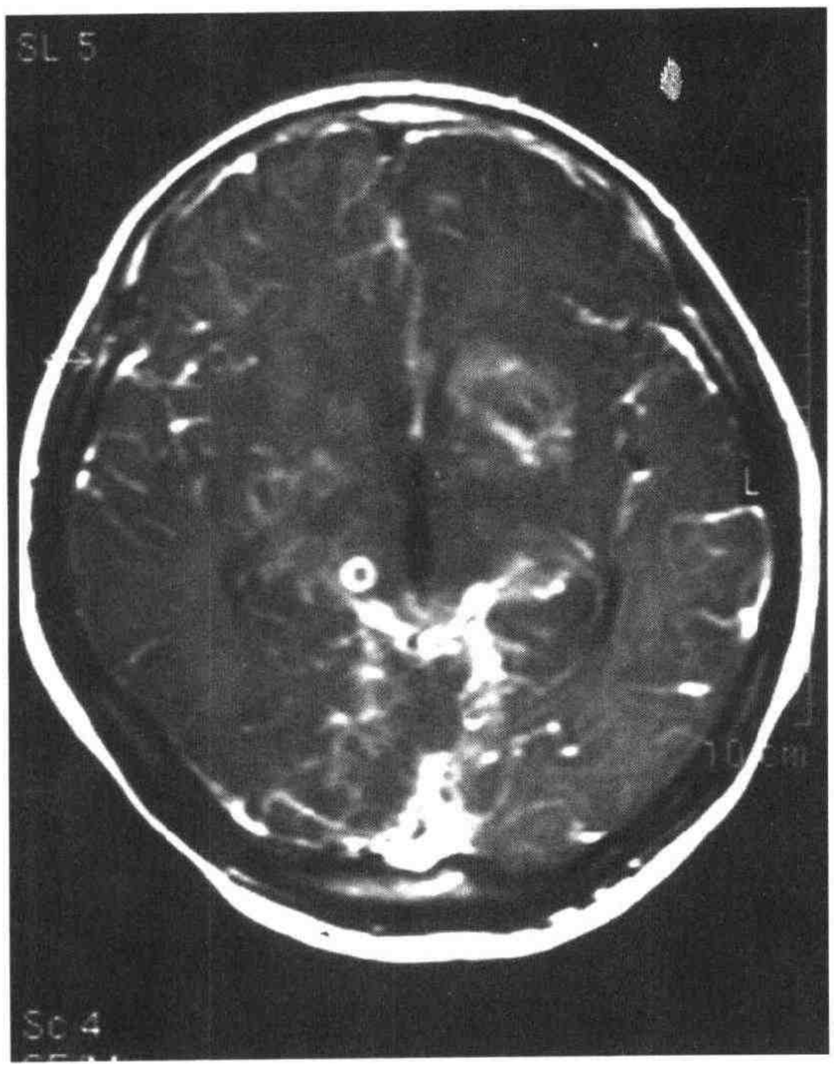


图 6-15　结核球性脑膜脑炎　增强 T_1WI 横断面显示脑底池及脑沟铸形状强化，右侧大脑脚可见环形强化的结核球

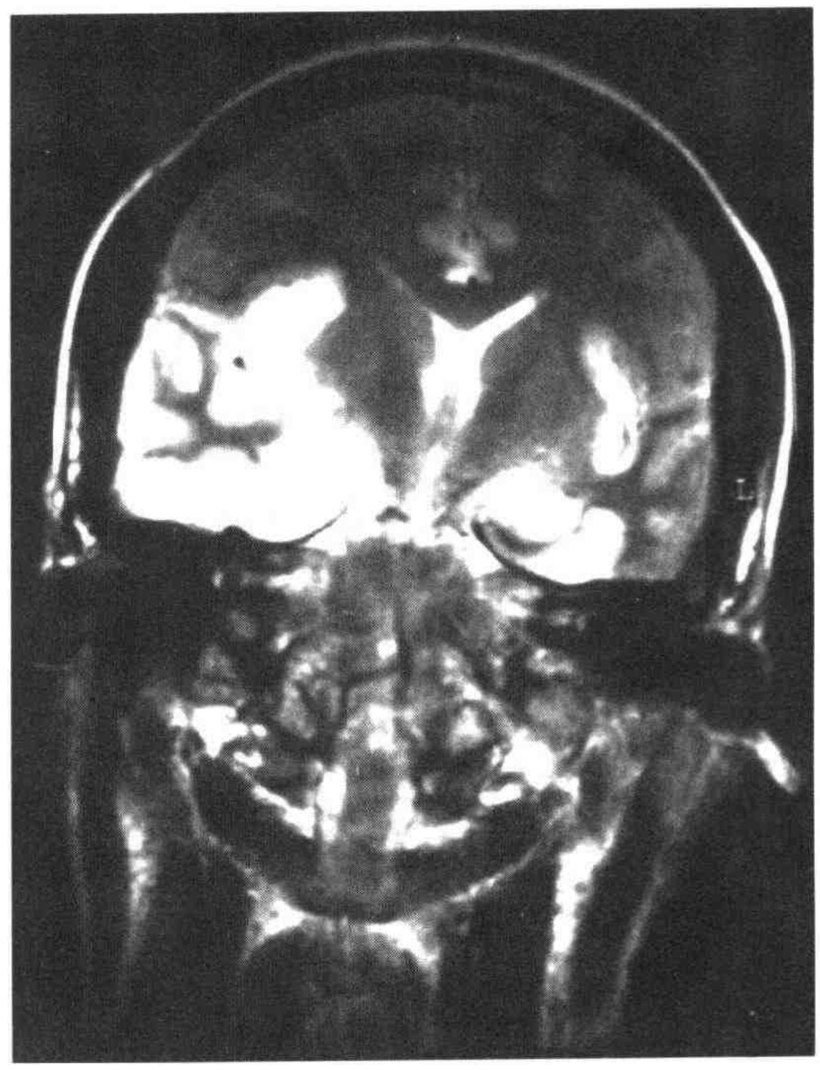


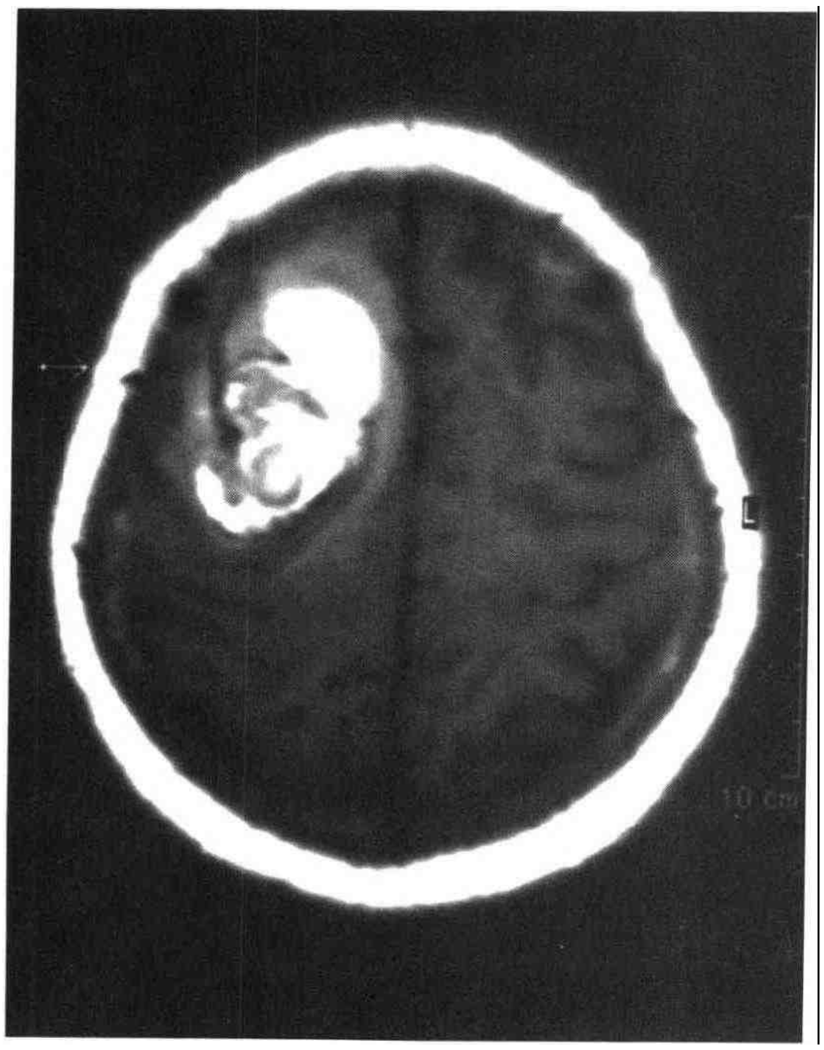
图 6-16　单纯疱疹性脑炎　冠状位 T_2WI 显示双侧颞叶、岛叶及额叶扣带回脑皮质明显肿胀呈高信号，以右侧为著

(三) 脑血管疾病

脑血管疾病包括脑出血、脑梗死及脑血管畸形。

1. 脑出血　脑出血后血肿内血红蛋白及其所含铁的性状随时间延长而发生一系列变化。这种血红蛋白及铁的演变过程决定了不同时期血肿的 MRI 信号特征（图 6-17），大致为：①超急性期（细胞内氧合血红蛋白），T_1WI 呈略低至等信号，T_2WI 呈高信号；②急性期（细胞内去氧血红蛋白），T_1WI 呈等信号，T_2WI 呈低信号；③亚急性早期（细胞内高铁血红蛋白），T_1WI 呈高信号，T_2WI 呈低信号；④亚急性晚期（细胞外高铁血红蛋白），T_1WI 与 T_2WI 均呈高信号；⑤慢性期（周边含铁血黄素），T_1WI 呈中心高信号，周边等信号，T_2WI 呈周边低信号。

2. 脑梗死　脑梗死发生 6 小时后即可由 MRI 检出，其中腔隙性梗死需与扩大的血管周围间隙相鉴别，后者系围绕穿支血管的蛛网膜下腔，边缘光滑，多为双侧对称性分布，



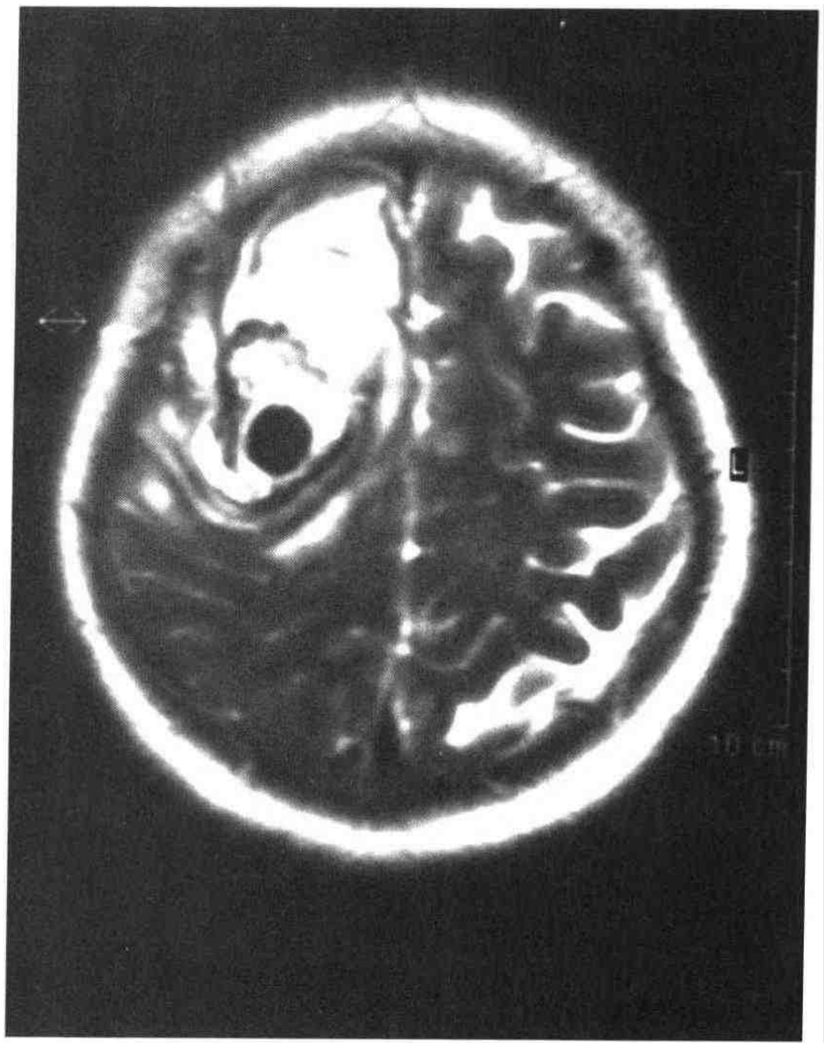


图 6-17 急性期、亚急性期血肿 右侧额叶脑白质内血肿，表现为短 T_1 长 T_2 高信号的为亚急性期血肿；其内圆形等 T_1 短 T_2 信号区为急性期出血

也可为非对称性存在，各种扫描序列均显示与脑脊液信号相同。脑梗死有一定的好发部位、形态、信号强度及其强化特点，一般容易与其他脑部疾病相鉴别。脑梗死容易发生于基底节区，也可发生于脑干，呈斑片状。若发生于大脑半球或小脑半球，则病灶形态往往与梗阻动脉供血区形态一致，常呈扇形或矩形。同时累及皮、髓质。分水岭区梗死的特点是发病位置在两支血管供血区间脑实质部分。脑梗死呈长 T_1 长 T_2 信号，这种信号特点随病期的延长而更加明显，以至到慢性期脑梗死形成脑软化，其信号强度接近脑髓液。出血性脑梗死即在脑梗死信号的基础上又有脑出血信号。另外，部分脑梗死于急性期后在梗死灶周围出现短 T_1 高信号区，在脑皮质尤为明显，表现为脑表面与脑回形态一致的线条状高信号，可能为血脑屏障破坏后少量出血或肉芽组织增生所致。脑梗死强化有其特征性，一般出现于梗死后 5～6 天，2～3 周后发生率最高，强化最明显，可持续 1 个月或更久。深部脑组织多呈片状或环状强化，脑皮质多呈脑回状强化，后者有助于与其他病变的鉴别诊断（图 6-18）。

3．脑血管畸形 最常见的脑血管畸形为动静脉畸形和海绵状血管瘤。对于前者 MRI 可显示畸形血管的流空效应，表现为扭曲匍行或圆点状的低信号或无信号区，引流静脉可追溯至深部或表浅静脉（图 6-19）。对于脑血管造影不能发现的海绵状血管瘤，由于具有一定的 MRI 信号特点，能被 MRI 准确诊断。海绵状血管瘤表现为慢性或者亚急性血肿的信号强度，在 T_2WI 上呈中心高信号，周边低信号，在 T_1WI 上呈中心高信号，周边低信号或等信号，且由于反复出血而致信号强度不均匀。由于流动的血液在 MRI 中的流空效应，所以较大的颅内动脉瘤可由 MRI 检出，而且 MRI 能显示较大的动脉瘤腔内的附壁血栓，

从而确定动脉瘤瘤体与残腔的大小，而脑血管造影往往仅能显示动脉瘤残腔。附壁血栓表现为位于低或无信号残腔周围或一侧的短 T_1 长 T_2 高信号区。

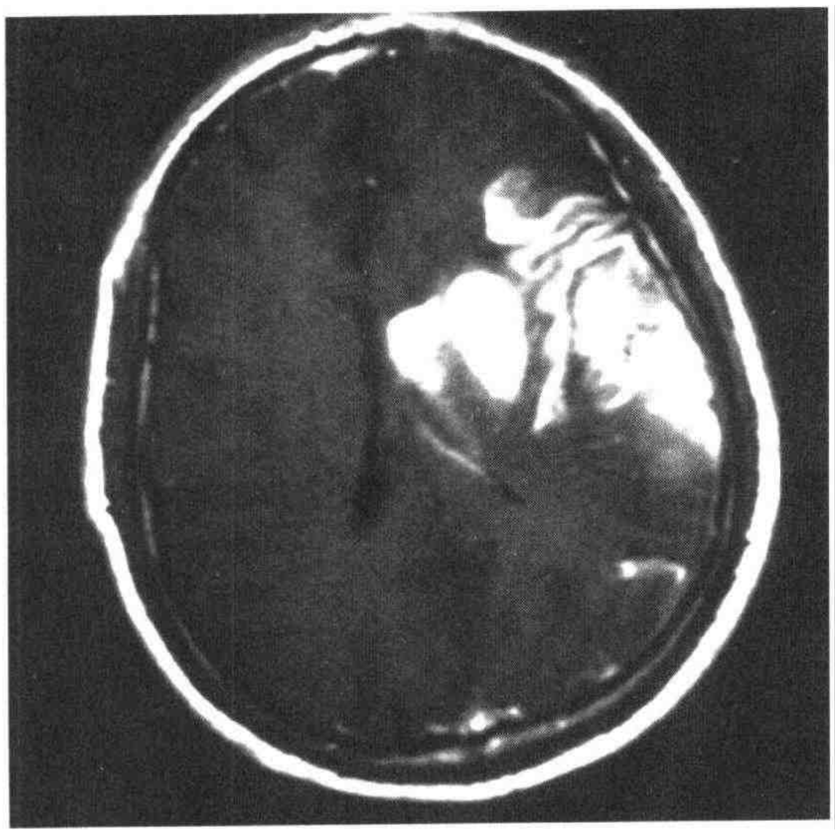


图 6-18 多发性脑梗死 增强 T_1WI 显示基底节区梗死灶呈斑片状强化；额、颞叶皮层脑梗死有典型的脑回状强化

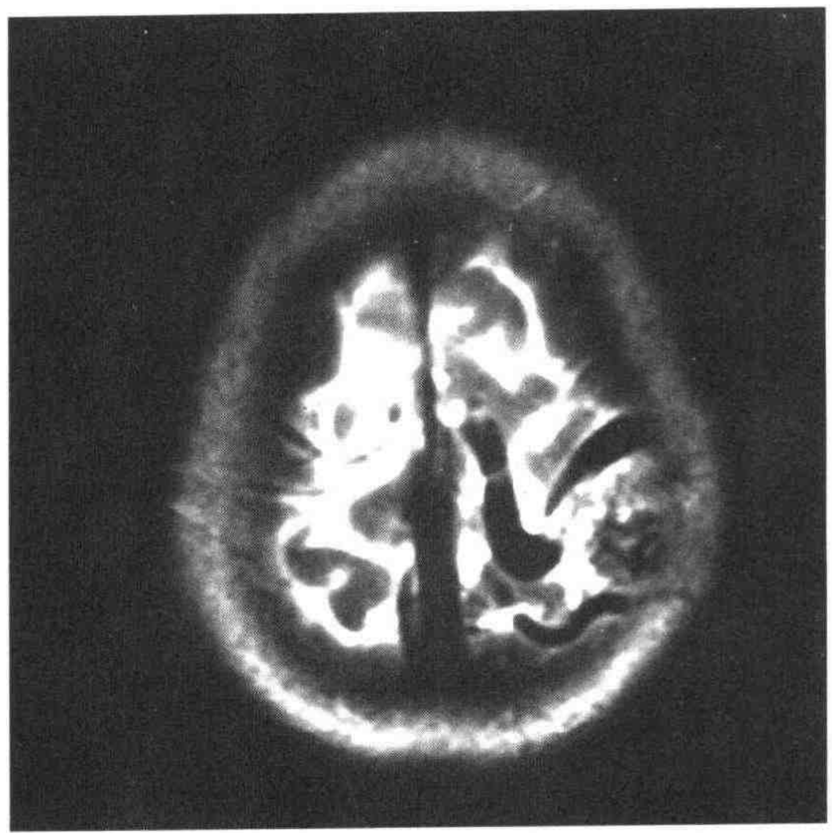


图 6-19 AVM T_2WI 显示左顶叶粗大迂曲静脉引流至增粗的上矢状窦，皮层下可见细小的流空血管团，为病巢

（四）脑白质病

根据起病时髓鞘发育是否成熟，脑白质病可分为髓鞘发育正常的脱髓鞘性疾病和髓鞘形成不良性疾病两大类，各种脑白质病之间大都缺乏特征性 MRI 表现，定性诊断需借助有关化验检查甚至病理检查。脑白质病共同的 MRI 表现为双侧大脑半球脑白质区斑片状长 T_1 长 T_2 信号区，双侧对称性或非对称性分布，有些脱髓鞘病变可累及小脑及脑干。比较有 MRI 表现特征的脑白质病有多发性硬化、脑桥中央髓鞘溶解症及肾上腺营养不良性脑白质病。典型的多发性硬化斑块呈圆形或椭圆形长 T_1 长 T_2 信号区，位于脑室周围，其长轴与侧脑室壁相垂直，病灶也可呈不规则形和出现在皮质下区，活动性病灶可有斑片状或环状强化（图 6-20）。脑桥中央髓鞘溶解症的病灶位于脑桥基底的中央部分，呈边缘清楚的圆形或蝴蝶形，结合病史不难与脑干梗塞等疾病相鉴别。肾上腺营养不良性白质脑病多位于侧脑室三角区周围脑白质内，呈对称性蝴蝶状分布，可累及胼胝体压部。

（五）先天性和遗传性疾病

对先天性脑发育畸形的诊断，MRI 明显优于 CT 和其他影像学检查方法，其原因主要有以下两点：①MRI 的高组织分辨力可清楚地区分脑灰白质组织结构从而有利于成神经细胞迁徙障碍类发育畸形的显示，例如灰质异位症、多小脑回畸形等；②MRI 的多方位成像能力使发育畸形在不同方位得以显示，从而可以对各种畸形以其最佳方位直观地显示。例如，矢状位可显示胼胝体全貌及小脑扁桃体、小脑幕的位置，有利于胼胝体发育异常、Chiari 氏畸形等的诊断（图 6-21）。轴位及冠状位则适于双侧脑结构的对比。

（六）脊柱和脊髓疾病

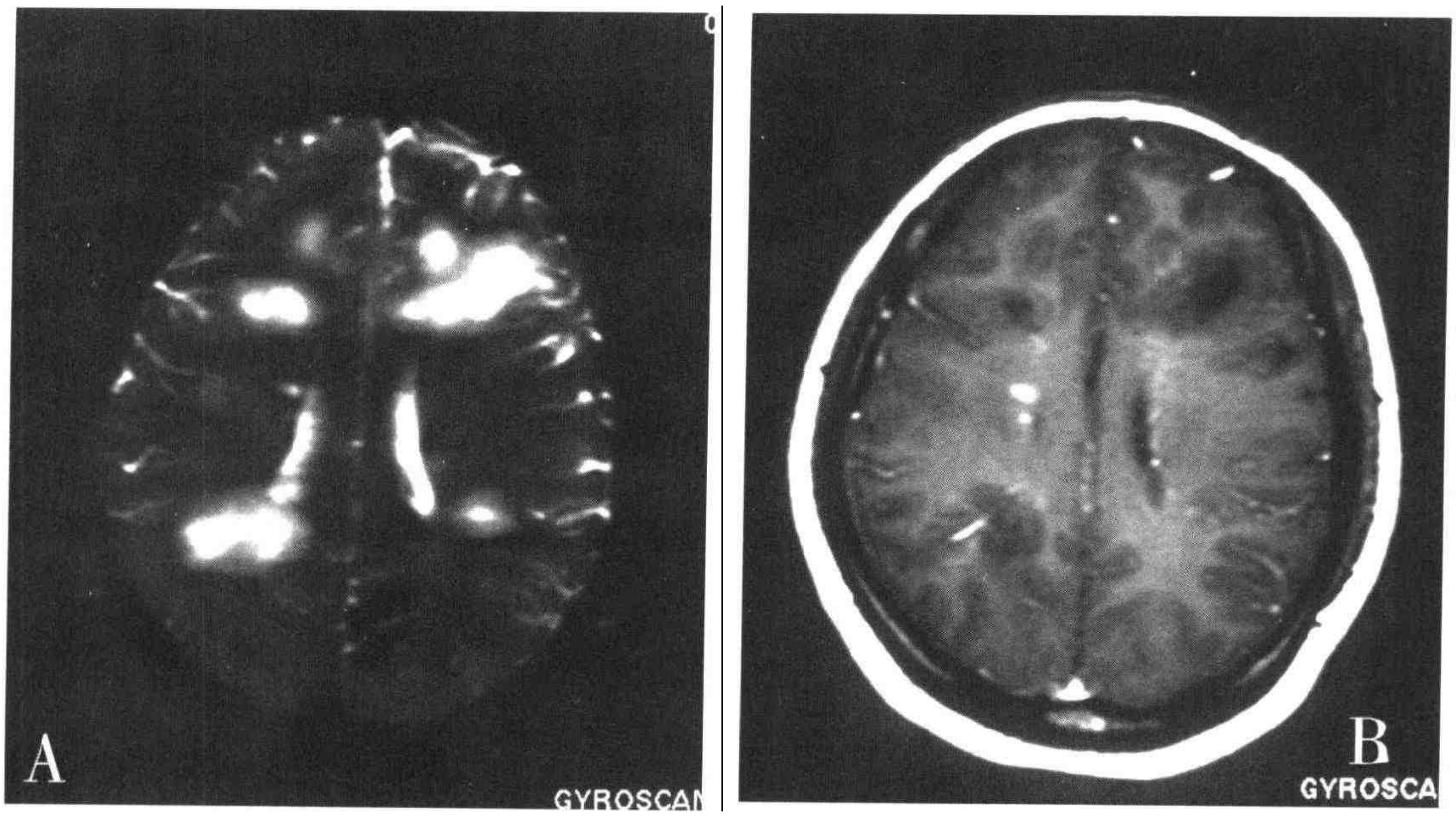


图 6-20　MS　A. T_2WI 显示双侧大脑半球脑白质区类圆形高信号灶，其长轴与脑室壁垂直　B. 增强 T_1WI 显示部分病灶呈圆点状或环形强化



图 6-21　胼胝体发育异常并脂肪瘤　正中矢状位 T_1WI 显示胼胝体缺如，高信号区为脂肪瘤

由于 MRI 的高组织分辨力可显示脊髓、椎间盘、韧带及椎管内诸结构，尤其能区分硬膜囊、蛛网膜下腔及脊髓。又由于 MRI 的矢状位成像可以整体地纵向显示脊柱及脊髓，故成为脊柱、脊髓疾病最重要的影像学检查手段。

在脊柱退行性疾病的诊断中，MRI 不仅可显示椎间盘疝、椎体滑脱、骨质增生、后纵

韧带骨化等引起形态学改变的病变，而且可显示仅有 MRI 信号异常尚无形态学改变的病变，如椎间盘和椎体变性。另外，MRI 还能够显示受累脊髓有无不可逆性损伤这一神经科医生非常关注的问题（图 6-22）。

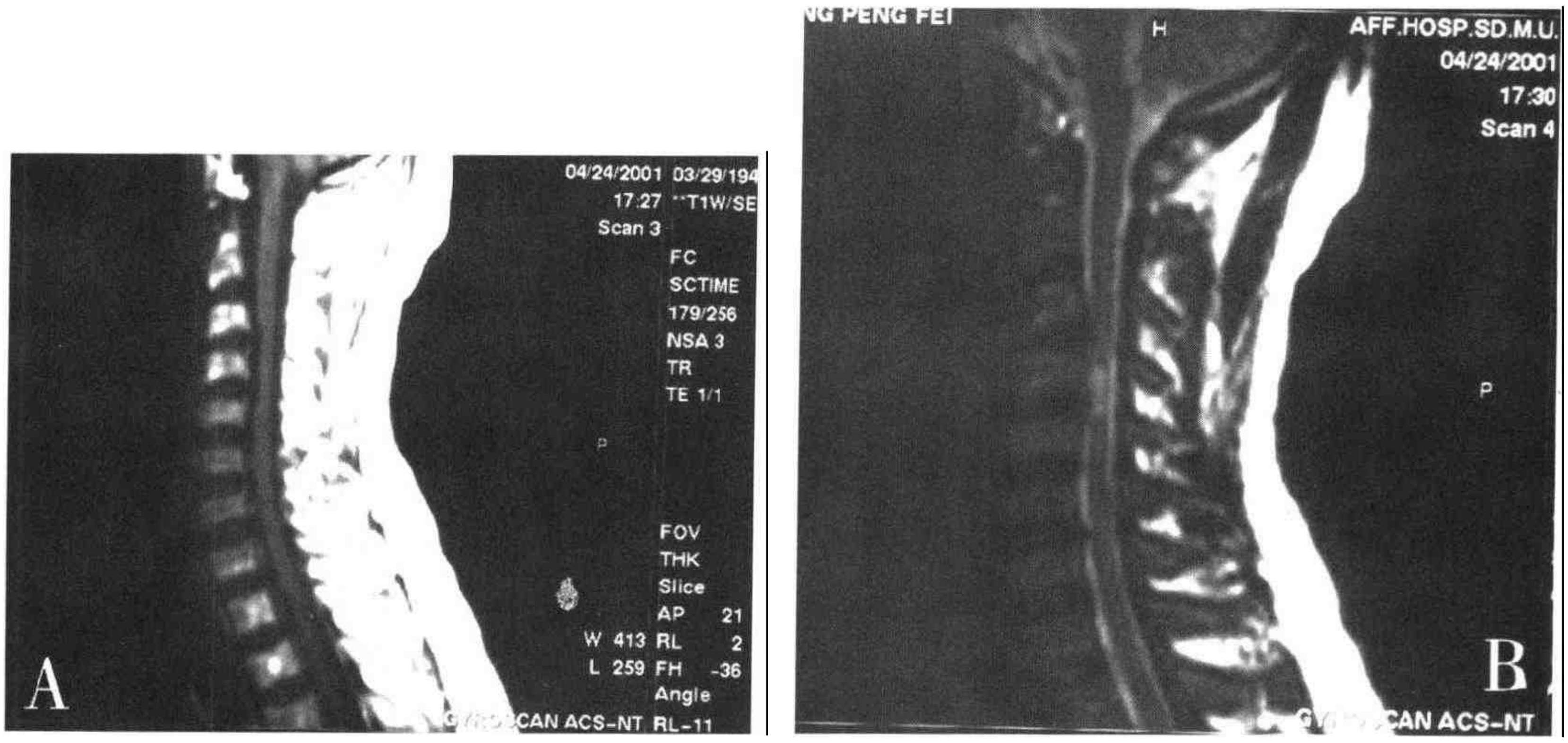


图 6-22 A. 矢状位 T_1WI 显示 C_3-C_5 椎体水平后纵韧带骨化呈条状低信号，脊髓受压 B. T_2WI 显示相应水平脊髓内高信号区，提示脊髓损伤

对于椎管内肿瘤的诊断，MRI 容易做出定位诊断，如脊髓内、外和硬膜内、外，结合肿瘤的形态及信号特点，可以明确肿瘤的性质。对于椎体转移瘤，MRI 的 T_1WI、T_2WI 及 T_2WI/SPIR 扫描技术联合应用，其敏感性大大超过普通 X 线及 CT。

脊髓炎症、变性及脱髓鞘疾病的 MRI 均表现为长 T_1 长 T_2 信号，增强扫描有或无强化，定性诊断有时比较困难，需结合病变分布及相关检查（图 6-23）。如多发性硬化多发生于颈段和上胸段脊髓的侧后部，常与脑内多发硬化灶合并存在；脊髓亚急性联合变性病灶多发生于脊髓后索，化验检查血清维生素 B_{12} 降低，维生素 B_{12} 吸收试验异常。

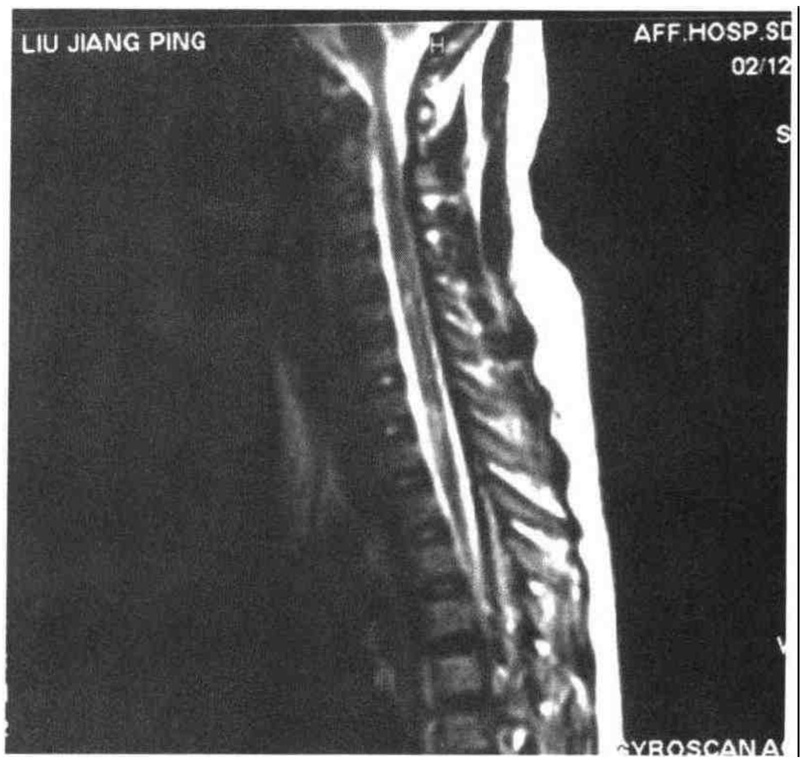


图 6-23 脊髓炎 矢状位 T_2WI 显示 C_4－T_1 椎体水平脊髓内多处高信号病灶

六、磁共振血管成像

（一）磁共振血管成像技术

磁共振血管成像（MR angiography，MRA）作为一种新型血管成像技术，自 1985 年由 Edelman 等首先报道用于临床以来，以其无创伤性和三维空间显影等特点，受到广泛欢迎，并得到飞速发展。MRA 常用两种方法，时间飞跃法（time of flight，TOF）和相位对比

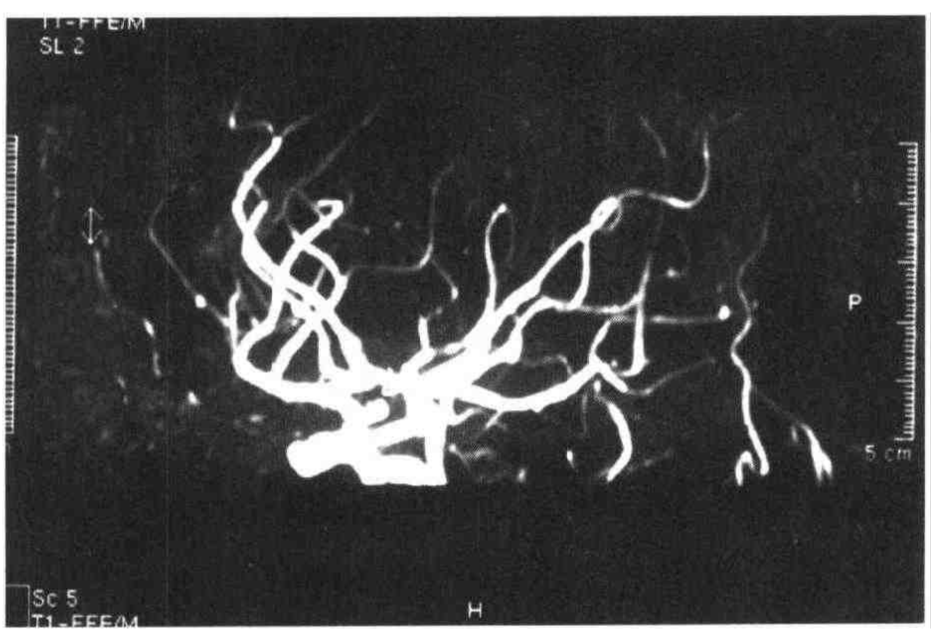
法（phase contrast，PC），采集方式分二维（2D）和三维（3D）采集。TOF 即通过射频脉冲反复作用于扫描层面，使层面内静质子达到饱和，而冲动质子刚进入层面，未经历上述射频脉冲，与周围静止组织对比呈高信号，又称流动相关增强或矛盾增强；PC 则是基于 MR 信号不仅受纵向磁化影响还受相位影响这一特点，使流动质子失相位，而静止质子则因处于固定磁场中，相位保持一致，达到血管与周围组织的信号对比。在 TOF MRA 中，3D 采集对血流的分辨率优于 2D，但血流信号随深入成像体积而减弱，慢血流尤其明显，故适用于颅内快血流的大动脉显示。2D 采集信号与成像体积无关，对慢血流显示较 3D 好，适用于颅内静脉及小动脉。与 TOF 法相比，PC 法有更高的背景抑制及较高的血管对比，能区分亮组织与真实血管，能提高小血管或慢血流的检测。PC 电影技术能观察血液动力学改变，测量流速和流量。另外，运用造影剂 Gd－DTPA 增强 MRA，其增强原理在于缩短血液的 T_1 时间，使得进入激发空间内的血液得到充分的流入增强。增强 MRA 对于静脉结构及小动脉的显示有帮助。不仅使肿瘤周边血管及脑膜受侵情况得以显示，而且有助于深部静脉如丘脑纹状体静脉及直窦、上矢状窦等的显示，特别是对于脑血管疾病，有助于大脑中动脉分支以及脑动－静脉畸形细小引流静脉的判断。

（二）MRA 在头颈部的应用

1．颈动脉狭窄　MRA 应用最早也较成熟，一般用 2D－TOF 法，观察范围可自主动脉弓至 Willis 环。颈动脉正常或完全闭塞时，准确性近 100%，重度狭窄时准确性在 90%以上，中度狭窄往往被夸大。各种方法 MRA 均不能显示颈动脉硬化的溃疡斑块形成。

2．脑动脉硬化和闭塞性疾病　MRA 在评价脑部大动脉闭塞及 Willis 环双侧血流时很有价值，在评价脑动脉狭窄时易有偏差，常夸大狭窄程度，对较小的动脉结果不可靠。椎－基底动脉供血不足的诊断对临床很重要，这些患者血管造影相当危险，MRA 价值很高。检查不同血管，选择不同扫描方法。

3．颅内动脉瘤　MRA 可用于动脉瘤高危对象的筛选，其发现动脉瘤敏感性可达 95%，而直径 <5mm 动脉瘤常漏诊，如结合原始图像可大大提高小动脉瘤的检出率（图 6-24）。



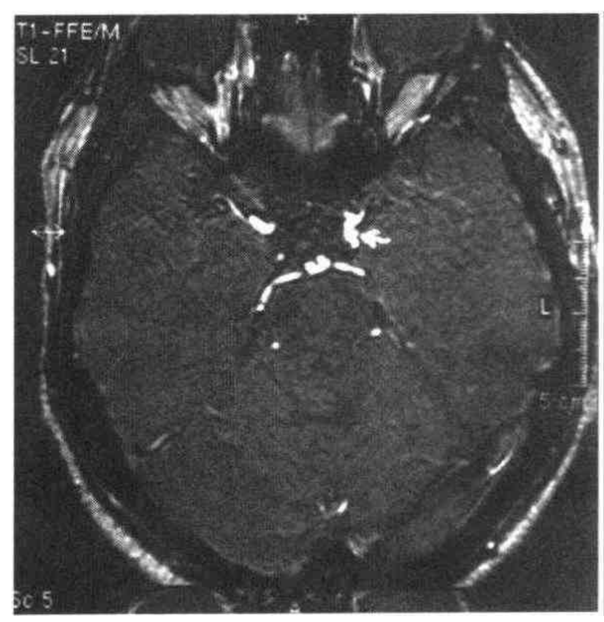


图 6-24　后交通动脉动脉瘤　3D－TOF MRA 的重建图像与原始图像显示一 <5mm 的左侧后交通动脉动脉瘤（箭头所示）

4．颅内动静脉畸形　MRA 能清楚地显示 AVM 的病灶及其供血动脉、大引流静脉。3D－TOF 对供血动脉大，血流速度快而复杂的 AVM 较理想（图 6-25）；2D－TOF 对 AVM 的小动脉和静脉显示好。

5. 其他　硬膜静脉窦狭窄或闭塞时可用 2D－PC 或 TOF 法，与常规 MRI 结合可提供更精确的信息（图 6-26）。MRA 可显示部分肿瘤血管，但较 DSA 差。

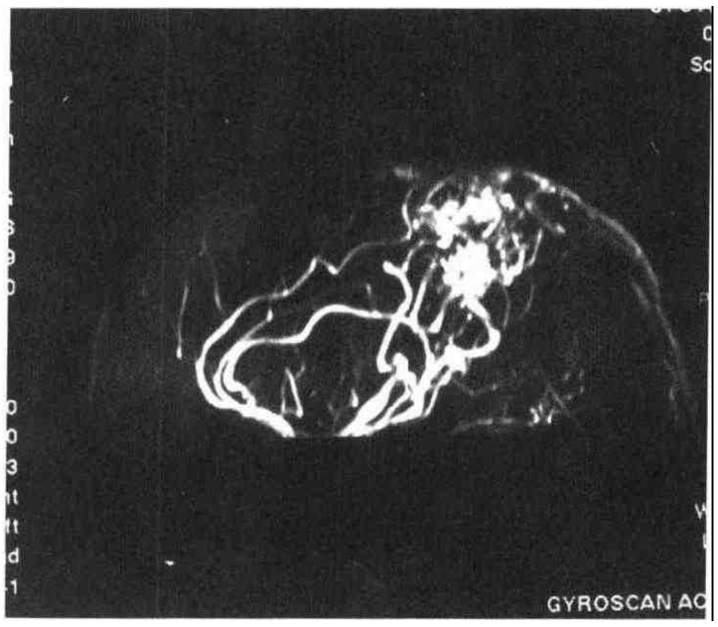


图 6-25　AVM TOF MRA 矢状位重建图像显示畸形血管团的供血动脉为大脑前、中动脉，引流静脉向上注入上矢状窦

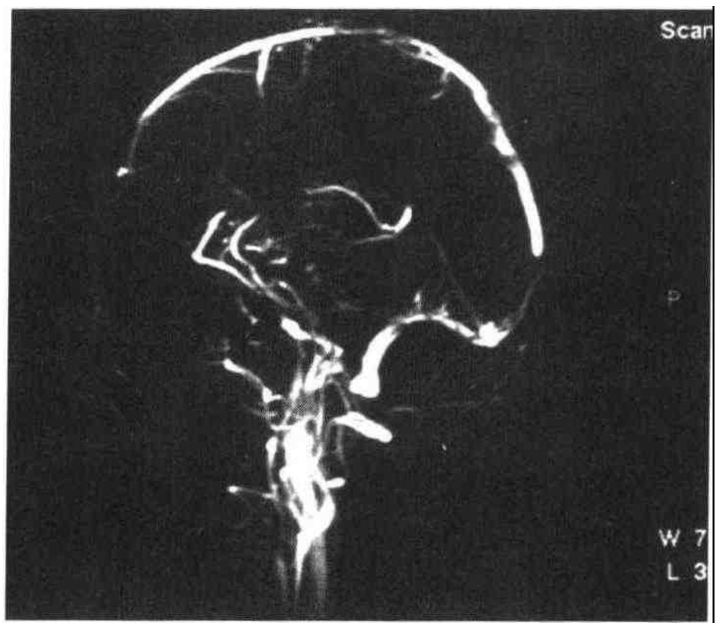


图 6-26　PC MRA 显示窦汇上方上矢状窦局限性狭窄

（侯金文）

第三节　数字减影血管造影

数字减影血管造影（DSA）作为一种专门显示血管的技术包括两部分内涵，一为数字化，这是与计算机相关的处理；二为减影，实意为“减法”，即通过被处理成相反的两帧影像信息相减，消除非感兴趣区结构，保留血管影像的方法。随着数字减影技术的完善，血管结构的显示得到明显改善，目前 DSA 已可取代大多数常规血管造影，并不断扩大应用领域。头颈部是最早应用 DSA 的部位之一。

一、DSA 检查方法

除临床上不允许者外，静脉注射数字减影血管造影（IVDSA）和动脉注射数字减影血管造影（IADSA）均可在门诊患者施行，但 IVDSA 检查结束后只需观察 1～2 小时即可离院，而 IADSA 检查后为防止穿刺部位出血、血肿、感染等并发症需观察 12～24 小时。

术前不需准备，仅造影前 2 小时禁食，造影前及造影结束后 24 小时大量饮水，目的在于加速碘造影剂从肾排出。一般不必给予镇静剂。

作 IVDSA 时，导管一般用 5－6F 聚四氟乙烯导管或 16 号血管造影导管，从肘前贵要静脉或正中静脉穿入，宜用高浓度碘造影剂，一般为 76%者。

由于 IADSA 应用较少量稀释的造影剂可获得颅内较小血管更好的对比，因此比 IVDSA 应用更为普遍。神经介入放射学的开展，也是 IADSA 广泛应用的原因之一。IADSA 通常取动脉进路的 Seldinger 经皮穿刺插管技术，在腹股沟处用 5F 或 6F 导管穿入股动脉。选择性插管除选择较细导管外，通常使用专门的导管和（或）根据术者的偏爱自制的预成型导

管。在熟练者的手中，甚至可将经过适当预成型的更细的导管送入大脑前、中动脉开口及较大分支，除完成超选择性造影外，还可同时作介入放射学处理，如治疗性栓塞等。IADSA宜用稀释造影剂，浓度可为25%～30%（以泛影葡胺为例）甚至更低。

二、DSA在颅脑疾病中的应用

由于CT与MRI的广泛应用，脑血管造影对诊断颅内占位病变的作用已被削弱或代替，但对脑血管本身的病变，如脑血管畸形、颅内动脉瘤等，DSA迄今为止仍为最准确的方法，不能被其他影像学手段所替代。在此，仅叙述DSA在这类疾病中的应用。

1. 脑血管畸形　脑血管畸形为先天性脑血管发育异常。一般分为四种基本类型：动静脉畸形（AVM）、毛细血管扩张症、海绵状血管瘤、静脉畸形，其中以AVM最多见：①AVM的典型表现为一支或几支迂曲扩张的供血动脉导入排列不整的血管团，再由几支扩张迂曲的引流静脉导出至静脉窦。由于动、静脉之间无毛细血管床，对比剂通过快，使整个病变于动脉期全部显影，包括引流静脉，甚至静脉窦。由于对比剂经畸形血管分流，进入其他动脉分支的量减少，使这些动脉显示细小。在无出血的情况下，不出现血管移位等占位征象。病变血管粗细可差别很大，有时病变血管粗大、迂曲成蚯蚓状，互相缠绕，易于分辨（图6-27）；有时则细小、密集，不易分辨；有时可仅呈斑片状，密度均匀，轮廓不清，不能分辨出具体血管；②毛细血管扩张症在DSA检查中可能显示浅淡的病变血管颜

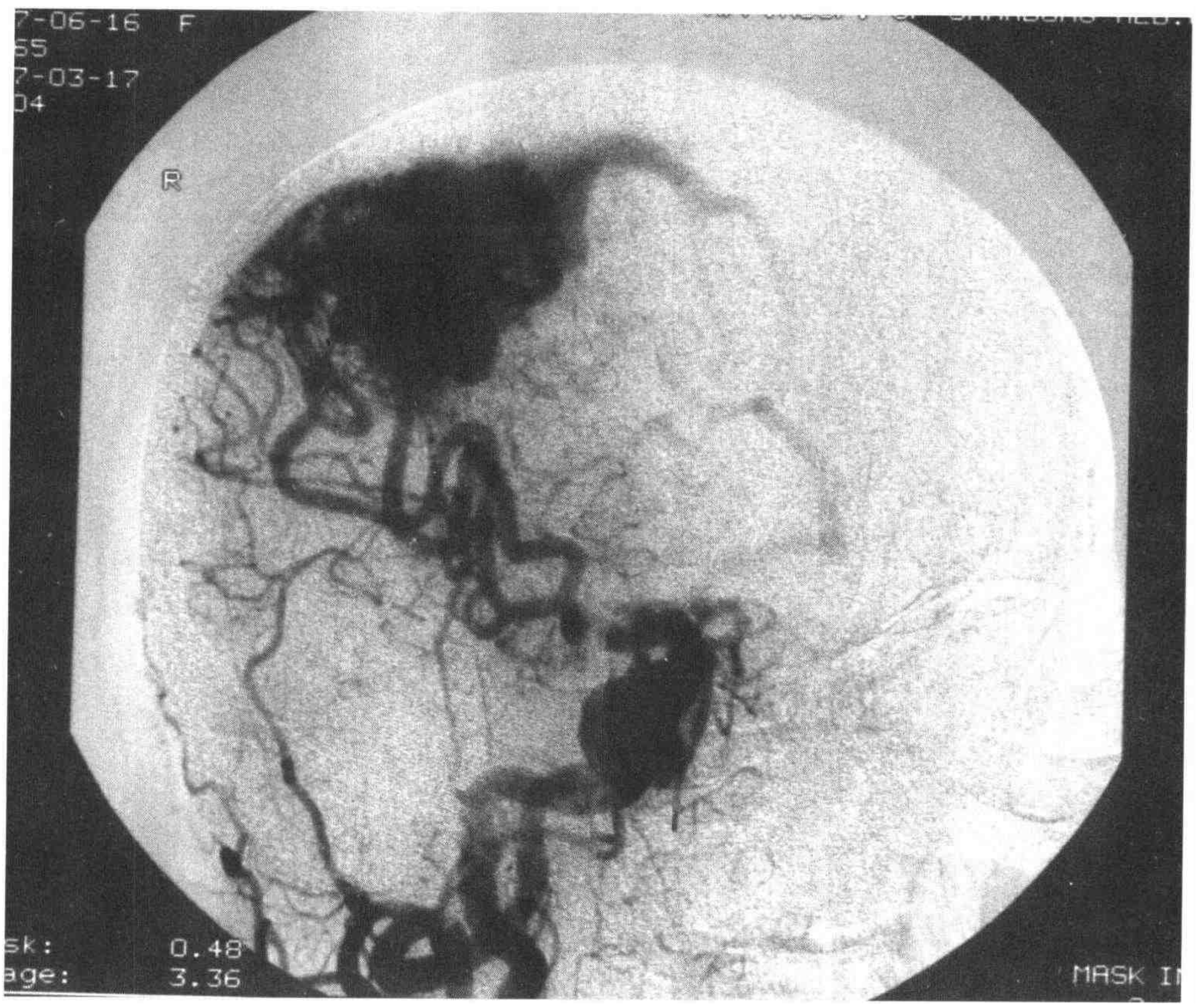


图6-27　AVM DSA动脉晚期正位像显示来自大脑前、中动脉的供血动脉、畸形血管团及迂曲增粗的引流静脉引流至上矢状窦

色或无异常；③对于海绵血管瘤，DSA检查常无异常发现，偶尔在毛细血管晚期或静脉早期病变有浅淡颜色；④静脉畸形主要包括静脉性血管瘤和大脑大静脉畸形。前者于静脉期可见多数扩张的髓质静脉汇入一支增粗的中央静脉向皮质表面或室管膜下引流。后者的典型表现为供血动脉增粗、大脑大静脉呈动脉瘤样扩张。其中动－静脉瘘型供血动脉常为脉络膜后动脉，其次为脉络膜前动脉、丘脑穿动脉以及大脑前动脉的分支。AVM型供血动脉常为丘脑穿动脉。

2. 颅内动脉瘤　颅内动脉瘤分为囊形动脉瘤和梭形动脉瘤，以囊形多见。DSA的检查目的在于确定动脉瘤的位置、大小、形态、数目与载瘤动脉的关系以及脑血循环情况等，动脉瘤破裂出血时还应注意识别破裂出血的动脉瘤。完整的DSA检查应观察全部颅内循环，包括前、后交通动脉和两侧小脑后下动脉。摄影位置包括标准正位、侧位以及斜位和颏顶位。摄影位置不够或期相不全均可造成漏诊。无血栓的囊形动脉瘤的直接表现为起自动脉血管壁或动脉血管分支处的囊袋状对比剂充盈影，瘤蒂即瘤颈与载瘤静脉相通轮廓光滑(图6-28)，大的动脉瘤可呈不规整形。部分血栓化的囊形动脉瘤可表现为瘤体内

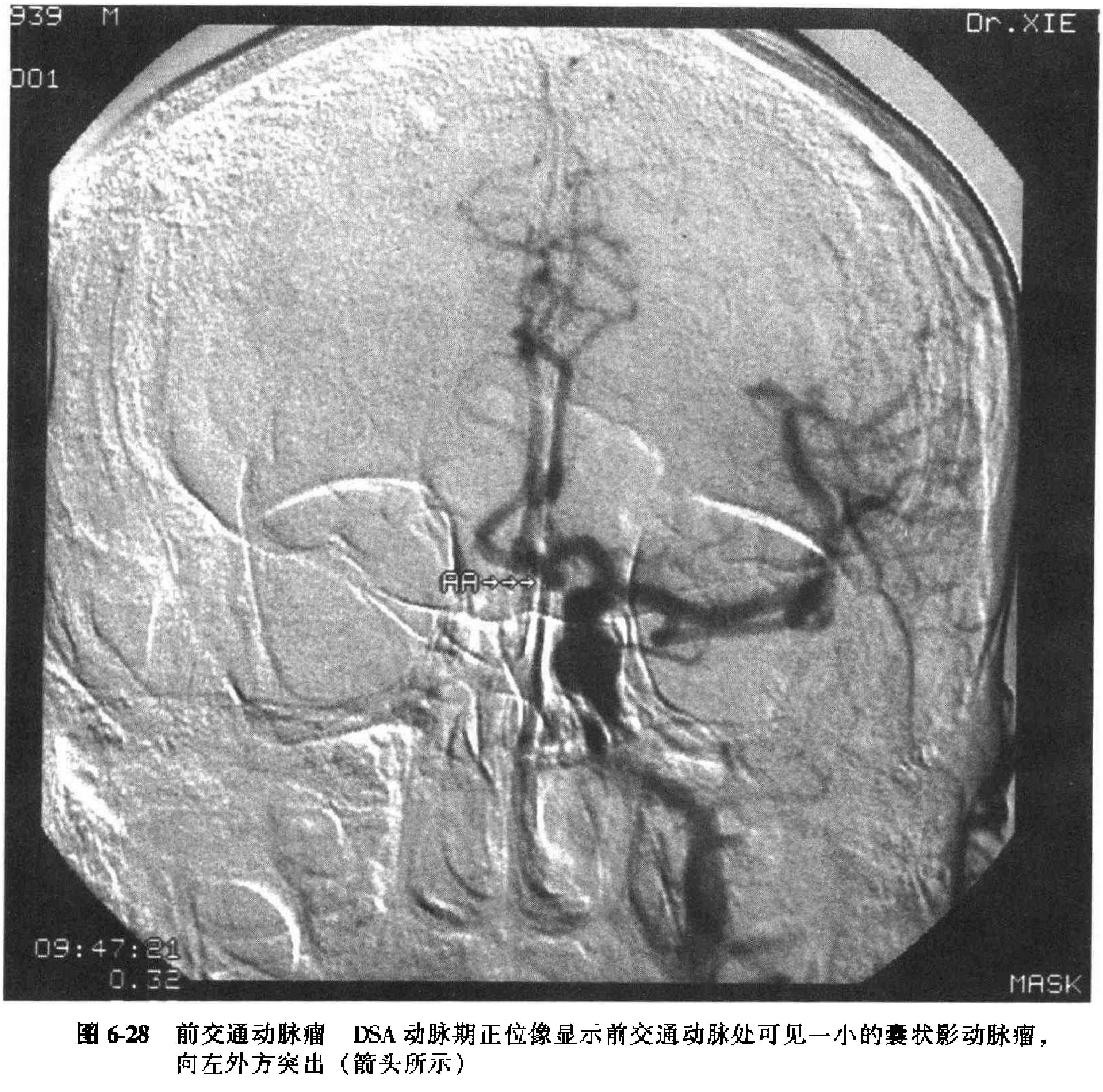


图6-28　前交通动脉瘤　DSA动脉期正位像显示前交通动脉处可见一小的囊状影动脉瘤，向左外方突出（箭头所示）

充盈缺损，也可呈网状或密度不均。完全血栓化的动脉瘤则不能显影而表现正常。梭形动脉瘤形态常不规则，迂曲扩张而无瘤颈，腔内血流缓慢、紊乱。

(侯金文)

参 考 文 献

1. 陈炽显主编．实用放射学．第二版．北京：人民卫生出版社，1999
2. 李果珍主编．临床 CT 诊断学．北京：中国科学技术出版社，1994
3. 李联忠，戴建平，赵斌主编．颅脑 MRI 诊断与鉴别诊断．北京：人民卫生出版社，2000
4. 高元桂，蔡幼栓，蔡祖龙主编．磁共振成像诊断学．北京：人民军医出版社，1992
5. Atas SW, et al. Vascular intracrainal lesions: applications of gradient-echo MR imaging. Radiology, 1998, 169:455
6. Chen TC, Zee CS, Miller CA, et al. MRI and pathological correlates od meningiomas. Neurosurgery, 1992, 31:1015
7. Ebner F, Millner MM, Justich E. Multiple sclerosis in children: value of serial MR studies to monitor patients. AJNR, 1990, 11:1023
8. Jelinek J. Lateral ventricular neoplasmas of the brain: Differential diagnosis based on clinical, CT and MR findings. AJR, 1990, 155: 365
9. Knobel H, Guelar A, Graus F, et al. Toxoplasmic encephalitis with normal CT scan and pathologic MRI. Am J Med, 1995, 99:220
10. Kricun R, Kricun ME. Computed tomography of the spine. Rockville, MD, An Aspen Publication, 1987, 136
11. Lyons MK, Kelly PJ. Posteriorfossa ependymoma: Report of 30 cases and review of the literature. Neurosurg, 1991, 28:659
12. Osborn AG. Diagnostic Neuroradiology. St. Louis: Mosby – year Book, Inc, 1994
13. Russell EJ, D' Angelo CM, Zimmerman RD, et al. Cervical disk herniation: CT demonstration after contrast enhancement. Radiology, 1984, 152:115
14. Scott W. Atlas, magnetic resonance imaging of the brain and spine. second edition. lippincott Raven, 1996
15. Tanttu JI, Sepponen RE, Liption MJ, et al. Synergistic enhancement of MRI with Gd – DTPA and magnetization transfer. AJNR, 1994, 15:1727

第七章　脑脊液细胞学检查在神经系统疾病的诊断价值

随着脑脊液（CSF）细胞学技术的发展及广泛深入的开展，近年来CSF细胞学检查已成为神经系统疾病诊断、治疗、病情演变的动态观察和病因分析等方面一种不可缺少的监测手段，并成为神经免疫学的一个重要组成部分，越来越受到临床多学科的重视。CSF细胞学检查比传统的CSF常规检查具有如下优点：若中枢神经系统病变涉及软脑膜（包括室管膜及软脊膜），必有CSF中的细胞学改变，同时能对CSF中出现的各种正常和异常细胞进行辨认和分类，此为CSF常规检查所不及。

第一节　脑脊液细胞的收集与染色

一、脑脊液细胞的收集技术

研究CSF细胞学需要收集尽可能多的细胞并保持其完好的结构。

（一）玻片离心法

目前国内大多数采用侯氏细胞玻片离心仪、粟氏FMU－5微型细胞玻片离心仪或潘氏和孔氏的FCS－1离心沉淀仪。它利用离心力将CSF细胞收集到玻片上。此法收集细胞数量多，制片时间短，细胞形态显示较好，对较少的标本显示结果也满意。阳性率达82.9%。

（二）沉淀器法

采用侯熙德研制的微型沉淀仪。利用地心引力使细胞自然沉淀及滤纸毛细管吸出水分的作用收集细胞。此法能避免离心引起细胞互相碰撞挤压变形，且方法简单实用。惟制片时间稍长，穿刺后延搁或标本量少时结果欠佳。

二、脑脊液细胞的染色方法

（一）迈－格－姬（MGG）染色法

此法对CSF细胞胞核、胞浆着色较好，均匀且轮廓清晰，染色技术简便，保存时间较长，为CSF细胞学检查中最适宜的常规染色方法。

（二）特殊染色法

如吖啶橙染色对脑膜癌的诊断具有重要价值，对白血病细胞的确认应采用过氧化酶和苏丹黑染色、非特异性酯酶染色和高碘酸－雪夫（PAS）染色，另外还有脂类染色法、硝基四氮唑蓝染色法、抗酸杆菌染色法、印度墨汁染色法等，这些染色技术有助于进行脑脊液细胞和细胞功能学的研究、特殊病理细胞的鉴别和对其病因进行诊断和鉴别诊断。

（王翠兰）

第二节 正常和异常脑脊液中常见细胞的类型、形态特征及其临床意义

一、脑脊液中常见细胞的类型

国内常用的脑脊液细胞学分类有以下两种。两种分类法各有所长，基本相同。

（一）侯熙德和周善仁分类法（1986）

1．正常细胞成份　淋巴细胞、单核样细胞、软脑膜和蛛网膜细胞、室管膜细胞、脉络膜细胞，来自腰穿的红细胞、粒细胞、鳞状上皮细胞、软骨细胞等。

2．病理细胞成分　转化型淋巴细胞（淋巴样细胞）、浆细胞、激活单核细胞、巨噬细胞、粒细胞（嗜中性、嗜酸性、嗜碱性）、红细胞、肿瘤细胞、LE 细胞、细菌、真菌、髓鞘片断等。

（二）粟秀初和孔繁元分类法（1989）

1．圆细胞(免疫活性细胞)　小淋巴细胞、大淋巴细胞、激活淋巴细胞、浆细胞。

2．单核－吞噬细胞　单核细胞、单核样（激活）细胞、吞噬细胞。

3．巨细胞。

4．粒细胞　中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞。

5．脑脊液腔壁细胞　脉络丛细胞、室管膜细胞、蛛网膜细胞。

6．肿瘤细胞　中枢神经系统原发性肿瘤细胞、转移性肿瘤细胞、白血病细胞、淋巴瘤细胞。

7．污染细胞　骨髓细胞、红细胞。

8．其他　退化细胞、皮肤细胞、裸核细胞、神经细胞及神经胶质细胞。

二、脑脊液中常见细胞的临床意义

（一）免疫活性细胞

免疫活性细胞是指小淋巴细胞和其受抗原刺激转化的各种细胞。脑脊液中的淋巴细胞主要来自血液，临床常规检查必须识别小淋巴细胞、大淋巴细胞（转化型淋巴细胞）和淋巴样细胞以及浆细胞。

1．小淋巴细胞　细胞较小，胞体多呈圆形，核大呈圆形或蚕豆状，位置居中，占据胞体大部或全部。染色质致密成块，呈深蓝色，有时可见假核仁。胞浆少，染蓝色，不含颗粒。有时细胞皱缩呈煤球状。小淋巴细胞为一种不活跃的细胞，被抗原激活后可演变为大淋巴细胞或激活淋巴细胞，并可向浆细胞过渡，是正常或病理性脑脊液的主要细胞，约占细胞总数的 60%～70%。小淋巴细胞增多、比例失调可见于中枢神经系统感染和非特异性脑膜刺激反应。

2．大淋巴细胞　偶见于正常脑脊液。是一种免疫母细胞，系由小淋巴细胞被激活转化而成。大淋巴细胞增多见于中枢神经系统感染和非特异性脑膜反应。

3．转化型淋巴细胞　由小淋巴细胞受抗原刺激后转化而成。细胞形态不规则，可见伪足形成，胞膜粗糙，不完整。一般直径较大，核仁清晰。转化型淋巴细胞增多提示局部细胞介导或体液免疫反应，其次为组织损害的非特异性反应。见于细菌性、病毒性、霉菌

性、肉芽肿型以及螺旋体等中枢神经系统感染。偶见于蛛网膜下腔出血、脑梗塞以及脑瘤等。

4. 淋巴样细胞 由大淋巴细胞被抗原激活转化而来。淋巴样细胞增多可见于结核等中枢神经系统感染，并常伴有明显的转化型淋巴细胞反应及浆细胞的存在。

5. 浆细胞 是B细胞受抗原刺激后转化而来的终细胞，它在T细胞协同下，具有产生和分泌免疫球蛋白的功能，参与特异性和非特异性免疫效应。正常脑脊液中不存在浆细胞，它的出现必有抗原刺激。常见于中枢神经系统各种感染、多发性硬化、恶性肿瘤等。

（二）单核-吞噬细胞

脑脊液中的单核细胞也同淋巴细胞一样来源于血液，与血液中的单核细胞、组织细胞和巨噬细胞均属同一来源。

1. 单核细胞 单核细胞主要见于正常脑脊液中，脑脊液中的单核细胞占正常脑脊液细胞的30%～40%，和小淋巴细胞的比例为3:7或4:6。若其比例倒错或单核细胞形态异常时则为病理性的，可见于由多种原因引起的脑膜非特异性炎症和脑组织的破坏性病变，无特异性．如脑挫裂伤、缺血、出血、炎症、肿瘤和变性疾病。

2. 激活单核细胞 其与单核细胞的主要区别为细胞体积较大，胞浆中有大小不等的空泡，胞膜欠清晰；在正常情况下，此细胞仅占1%～2%。激活单核细胞增多说明脑膜有非特异性刺激或病理性修复过程，常见于中枢神经系统变性、炎症疾病、肿瘤和各种异物刺激等。

3. 吞噬细胞 激活单核细胞吞噬异物后的一组细胞，因胞浆内不同的吞噬物而有相应的命名：脂肪吞噬细胞见于各种脑实质损伤；红细胞吞噬细胞见于蛛网膜下腔出血后1～5天；含铁血红素吞噬细胞多见于蛛网膜下腔出血5～6天后；白细胞吞噬细胞可见胞浆中含有各种类的白细胞，见于感染、外伤引起细胞坏死的过程中。

（三）粒细胞

1. 嗜中性粒细胞 正常脑脊液不应有嗜中性粒细胞，偶有个别出现（可能腰穿时从血液中带入）并不应视为病理。在中枢神经组织损害、血-脑屏障破坏2小时后，该细胞便出现于脑脊液中。嗜中性粒细胞大量增多提示粒细胞反应，主要见于细菌性感染和病毒性感染的急性期（1～3天）。少量增加见于脑外伤、脑血管病、椎管内药物注射、某些恶性肿瘤以及非特异性脑膜激惹等情况。

2. 嗜酸性粒细胞 嗜酸性粒细胞于组织破坏后稍晚出现，它是参与免疫反应的一种效应细胞，对控制和调整变态反应甚至杀伤某些寄生虫有重要作用。正常脑脊液中一般难以见到此类细胞，且少有超过1%～2%。嗜酸性粒细胞增多（5%～10%）最多见于中枢神经系统寄生虫病如脑囊虫等和嗜酸性粒细胞增多症等；其次见于一些中枢神经系统感染性疾病如结核性脑膜炎、蛛网膜下腔出血、造影检查及椎管内的药物注射等。

3. 嗜碱性粒细胞 在正常脑脊液较难见到，可见于炎症、异物反应、慢性粒细胞性白血病和癫痫持续状态等情况，病理意义不明。

（四）巨细胞

包括良性巨细胞一提示非特异性脑膜激惹和肿瘤性巨细胞。

（五）脑脊液腔壁细胞

为正常脑脊液偶见的一类脱落细胞、常无诊断价值。包括脉络丛细胞和室管膜细胞、蛛网膜细胞。

（六）肿瘤细胞

脑脊液中的肿瘤细胞有四类，即原发性肿瘤细胞、转移性肿瘤细胞、白血病细胞和淋巴瘤细胞。如在脑脊液标本中一旦发现肿瘤细胞，诊断价值极大，特别是对脑膜癌病的诊断更优于其他检查。

（七）污染细胞

骨髓细胞、红细胞。

（八）其他细胞

退化细胞、裸核细胞、神经元和神经胶质细胞。

总之，除了肿瘤细胞及脑脊液腔壁细胞外，在进行脑脊液细胞学诊断时，可根据免疫活性细胞、单核－吞噬细胞及粒细胞三类细胞何种细胞较突出而诊断为相应的细胞反应。例如转化型淋巴细胞或淋巴细胞反应（主要见于病毒性脑膜脑炎）、单核细胞反应（主要见于脑膜的非特异性刺激，如蛛网膜下腔出血等）、嗜中性粒细胞反应（主要见于化脓性脑膜炎）、混合性细胞反应（主要见于结核性脑膜炎）等。如能通过脑脊液细胞学的动态观察，则不但有助于临床诊断，且可为病情转归、治疗效果等提供有力参考。

三、脑脊液细胞的辨认

在脑脊液细胞学检测中需辨认何种细胞，下列几点在辨认中要注意：

（一）区别幼稚细胞和成熟细胞

细胞愈幼稚，其体积愈大，成熟过程中逐渐变小。细胞愈幼稚，细胞核也愈大，核染色质愈细致疏松，核仁愈不明显。逐渐成熟时，核仁从圆形逐渐变为椭圆、凹陷（淋巴细胞）、分叶（粒细胞系）、折叠状（单核细胞系），核染色质逐渐从细变粗和紧密，核仁从明显至模糊消失。细胞愈幼稚胞浆愈少，着色愈深蓝。随着细胞成熟，着色变浅，甚至变为粉红色。颗粒从无到有，并逐渐增多。

（二）区别细胞的激活和非激活状态

一些细胞一旦被激活，其形态发生改变，其胞浆常见伪足形成一种葵花样结构，细胞核也变为不规则，但这类激活状态的细胞的基本形态仍具备有该类细胞的特点，藉此可与幼稚细胞区别。后者细胞的大小、形态、外观相当一致，而激活细胞却不然。

（三）区别良性细胞和恶性细胞

没有一个单纯的特征可以作为辨认良性或恶性细胞的依据，需综合考虑。但核的变化是重要的鉴别依据，因为细胞核具传递遗传特征的作用，是保证细胞繁殖的中心，因而恶性细胞细胞核的改变是极为突出的。对恶性细胞的胞核形态特征的了解，有利于准确辨认标本中的恶性细胞。

（四）区别细胞与细胞溶解

脑脊液细胞离体后自然溶解速度常常加速，特别在室温条件下，如耽误时间则自溶现象更为严重。其中中性和嗜酸粒细胞最为敏感，首先发生细胞溶解。单核吞噬细胞欠敏感，但胞浆内吞噬物越多变性越快，此与细胞本身的功能有关。淋巴细胞则保存时间最长，浆细胞变性也较快，肿瘤细胞早期即有变性粒细胞的变性，出现核的融合，或者形成细胞残影，颗粒仍保存。圆细胞变性出现皱缩，核均一，胞浆内空泡。单核吞噬细胞变性出现胞体丧失，均一状态，核断裂、固缩、溶解和空泡变性。浆细胞变性胞浆蜂窝状，核

内出现空泡、核溶解等。为了尽量避免穿刺后细胞溶解，脑脊液应尽快作细胞学检查（最长不超过2小时）。

（王翠兰）

第三节 脑脊液细胞学检查的临床应用

由于CSF细胞收集技术的普及和提高，细胞染色技术的不断革新和CSF细胞分类、辨认的不断完善，使标本检查广泛应用于神经内外科、内科、小儿科、肿瘤科、传染科、精神科和急诊科等的临床诊断，成为中枢神经系统感染、肿瘤（包括白血病、淋巴瘤等）和脑血管病的诊断与鉴别诊断和病情监测的重要手段。

一、中枢神经系统感染

（一）细菌性感染

1. 化脓性脑膜炎　系细菌直接侵入中枢神经系统的严重感染性疾病。CSF检查作为诊断依据，除细胞数增高，糖、氯化物降低，蛋白稍高外，CSF细胞学有其特征性改变：①急性渗出期（发病后2天内）：以嗜中性粒细胞反应为主。CSF细胞数高达$2\,000 \times 10^6/L$，嗜中性粒细胞0.90以上，早期为杆状细胞，很快为分叶状粒细胞，另有淋巴细胞、大淋巴细胞、嗜酸粒细胞、大单核样和浆细胞，儿童偶见嗜碱性粒细胞。在常规或特殊染色时可以发现常见的致病菌，如脑膜炎双球菌、肺炎球菌、金黄色葡萄球菌、大肠杆菌；②增殖期（发病3天后）：以单核－吞噬细胞反应为主。在有效的抗生素治疗后，CSF细胞数特别是嗜中性粒细胞急骤减少并处于退化状态，胞核分叶较多、核固缩、胞浆有空泡、外形不清呈少量有丝分裂。单核细胞明显增多，也可见到浆细胞；③修复期（发病10天后）：以淋巴细胞反应为主。CSF细胞数接近正常，嗜中性粒细胞几乎消失，吞噬细胞、浆细胞老化，数目减少，不活跃的小淋巴细胞和单核细胞增多。如治疗不彻底则进入慢性期，激活单核细胞增多，吞噬细胞发展成印戒细胞，嗜中性粒细胞和淋巴细胞比例几乎相等。如嗜中性粒细胞再次增多，提示炎症复发。嗜酸性粒细胞在渗出、增殖、修复期均可见到。

2. 结核性脑膜炎　为细菌性非化脓性脑膜炎。CSF外观清亮或呈毛玻璃样，蛋白含量增高，糖和氯化物降低。CSF细胞学以混合细胞反应为主，且持续时间长，短时期内常无明显变化为其最显著特征：①急性期：CSF细胞数$100 \times 10^6/L \sim 1\,000 \times 10^6/L$，病初10天左右，嗜中性粒细胞比例较高（可达0.6～0.8），随病情发展，淋巴细胞、激活淋巴细胞、激活单核细胞和浆细胞的比例增加。常见在含有相当数量嗜中性粒细胞的基础上，伴有一定数量的激活单核细胞、浆细胞、小淋巴细胞和异型淋巴细胞（混合细胞反应）。以上反应持续约4周；②亚急性期：嗜中性粒细胞减少，免疫活性细胞和单核吞噬细胞增多，有一过性巨噬细胞；③恢复期：嗜中性粒细胞和转化型淋巴细胞逐步消失，以小淋巴细胞和单核细胞代替。慢性期可呈持续混合细胞反应。

（二）病毒性感染

引起病毒性脑膜脑炎的病毒种类繁多，几乎均可引起CSF细胞改变。CSF细胞数多在$(50 \sim 500) \times 10^6/L$之间，病毒性脑膜脑炎急性期可见明显的嗜中性粒细胞反应，但持续

时间短，常于24～48小时内明显减少或消失，并很快被淋巴细胞、淋巴样细胞、浆细胞增多所代替，形成典型的淋巴细胞反应。恢复期异型淋巴细胞减少，退化吞噬细胞增多，主要为激活单核细胞。如有嗜中性粒细胞和异型淋巴细胞的重现，提示病情复发。

1. 单纯疱疹病毒性脑炎　早期CSF细胞数$50\times10^6/L\sim100\times10^6/L$，多者达$1\ 000\times10^6/L$，本病CSF细胞学以淋巴细胞反应或单核细胞反应为主。中性粒细胞反应仅见于短暂的急性期（嗜中性粒细胞达0.5～0.6，1～3天内），随着向亚急性期（病后4～7天）的过渡，CSF细胞亦渐次向淋巴细胞反应移行，出现转化型淋巴细胞、激活淋巴细胞和浆细胞等。在淋巴样细胞浆中可见到特征性的包涵体，并有大量红细胞。修复期（7天后）呈单核细胞反应。

2. 流行性乙型脑炎　早期为中性粒细胞和单核细胞增多的混合细胞反应，1周后中性粒细胞下降，以淋巴和淋巴样细胞为主，并有少量浆细胞，偶见淋巴细胞核的有丝分裂。

3. 艾滋病（AIDS）　获得性免疫缺陷综合征，系由人类免疫缺陷病毒（HIV）感染引起的严重免疫缺陷为特征的疾病，确诊依靠血、CSF、脑组织中HIV抗体测定及病毒颗粒的分离：①AIDS脑病：CSF细胞数可正常，1/4患者有单核细胞增多，有不典型的淋巴细胞、多核巨细胞和浆细胞；②HIV感染的急、慢性脑膜炎：CSF细胞数中等增多，以混合细胞反应为主。

4. 其他病毒感染　如淋巴细胞脉络丛病毒、埃可病毒、腮腺炎病毒脑炎：CSF细胞数$500\times10^6/L\sim1\ 500\times10^6/L$，淋巴细胞达0.9，浆细胞比例高。柯萨奇病毒脑炎：CSF细胞数$100\times10^6/L\sim200\times10^6/L$，早期为混合细胞反应，恢复期以小淋巴细胞、单核细胞为主。巨细胞病毒脑炎：淋巴细胞胞浆内或核内可见包涵体。

5. 慢病毒感染　①亚急性硬化性全脑炎（SSPE）：CSF细胞数轻度增高，以淋巴细胞为主，可见嗜酸性粒细胞和浆细胞，脑活检可找到细胞内包涵体；②亚急性海绵状脑病（CJD）：朊病毒感染所致，CSF细胞数大致正常，诊断依靠影像学、脑活检脑病毒分离。

（三）霉菌感染

以新型隐球菌性脑膜炎最常见。急性期CSF细胞数轻至中度增高，$10\times10^6/L\sim500\times10^6/L$，为混合性细胞反应，其CSF改变与结核性脑膜炎相似，但常可在CSF中直接发现隐球菌。除墨汁染色可见到隐球菌外，MGG染色可清楚找到隐球菌，体积比红细胞小，大小不一，约2～15μm，成簇排列，浅或深蓝色，菌体中心折光强，无核，壁薄色淡双层反光圈，菌体呈葫芦状或哑铃状，在刚染的湿片中易辨认。

（四）螺旋体感染

1. 神经梅毒　CSF细胞数中等增高，以淋巴细胞反应为主，浆细胞相对增高，有嗜酸性粒细胞，治疗以后以淋巴细胞、单核细胞为主。

2. 莱姆病　在伯氏疏螺旋体感染后数周至数月可出现莱姆病脑膜炎的症状，CSF细胞数$10\times10^6/L\sim500\times10^6/L$，以激活淋巴细胞为主，另有激活单核细胞和浆细胞，有少量嗜中性粒细胞和嗜酸粒细胞。

（五）寄生虫感染

寄生虫进人中枢神经系统后，将以抗原形式刺激参与免疫反应的嗜酸性粒细胞增多，故中枢神经系统寄生虫患者的CSF细胞学的主要特点为持续的嗜酸性粒细胞升高（正常成人<1%，小儿可达4%）。CSF细胞数升高，急性期有少量嗜中性粒细胞，嗜酸性粒细

胞相对升高达0.05~0.2，可作为早期诊断的线索。常见的中枢神经系统寄生虫病是脑囊虫病，脑膜炎型脑囊虫病CSF细胞数高达100×10^6/L~500×10^6/L，几乎每例CSF中均可见典型的激活淋巴细胞反应，相当一部分病例CSF中可见到嗜酸性粒细胞反应，一般多在4%~10%左右，最高可达60%或更高。治疗后细胞总数和嗜酸性粒细胞数下降，慢性期小淋巴细胞、激活单核细胞和浆细胞比例增加。病情反复时细胞数和嗜酸粒细胞数均升高。脑弓形虫病：CSF细胞数30×10^6/L~200×10^6/L，急性期可先有中性粒细胞的出现和增多，随后即以持续的嗜酸性粒细胞为主，伴有不同数量的单核－吞噬细胞和浆细胞的出现。CSF中可找到弓形体滋养体，呈新月形，两头尖，中间粗，核偏于胞体后端，呈紫红色。

二、中枢神经系统肿瘤

CSF中的肿瘤细胞与正常CSF细胞差别显著，肿瘤细胞的主要特征是：胞体偏大或很大，胞界不清，形态特异，常呈簇状或呈花瓣状、腺管状排列；胞浆胞核比例失调；胞核和核仁增大、增多，核染色质凝集，染色偏蓝或很蓝；核膜增厚，边缘不整并常有皱褶；细胞分裂活跃等。一旦查得此类细胞，可为中枢神经系统肿瘤的诊断提供依据。对少数识别诊断困难的病例可用吖啶橙荧光染色和PAS染色协助诊断。

中枢神经系统肿瘤分为原发性和继发性两大类。基于多种原因，除髓母细胞瘤以外的原发性脑瘤CSF中的瘤细胞检出率一般较低（15%~32%），继发性脑瘤则可达30%~75%。肿瘤恶性程度越高、离脑脊液循环通路越近和CSF细胞检查次数越多者的阳性率越高。CSF细胞学检查弥补了头颅CT和MRI检查对脑瘤病因诊断上的不足，把脑膜癌的确诊从既往的死后或术后病理诊断提高到生前或术前可获确诊的新水平。

中枢神经系统白血病（CNSL）的传统诊断标准为临床表现加CSF白细胞计数增加。但通过大量的有关资料证实，有相当一部分患者并无中枢神经系统受损症状，一般CSF白细胞计数也正常，故CSF细胞学检查已成为目前诊断CNSL的可靠诊断方法。CSF中检出的白血病细胞形态与周围血象、骨髓中所见到的相同，但白血病瘤细胞核比血液、骨髓和淋巴结内的瘤细胞核更具多形性，一般容易辨认和较少误诊。在CSF中找到某一种白血病细胞（淋巴细胞、中性粒细胞、单核细胞或其他白血病细胞），且百分比增高。白血病细胞以原始、早幼阶段的细胞为主，可见少量成熟阶段的细胞，而中间阶段缺如，呈现白血病细胞分裂现象。CSF细胞检查对CSFL的预防、治疗及疗效判定等方面起监护作用。在CSF中一旦查得淋巴瘤细胞，对其诊断具有确诊价值。

三、脑血管病

脑血管破裂引起出血，一旦血液进入蛛网膜下腔后，必将引起软脑膜的一系列病理过程和相应的CSF细胞学改变。出血早期，可见有大量新鲜红细胞（病后24小时达高峰），并伴有嗜中性粒细胞增多（病后1~3天达高峰）。3日后随着中性粒细胞比例的下降，出现单核－吞噬细胞反应，这是为清除CSF中红细胞及其分解产物而出现的一组特殊细胞，其中又以红细胞、含铁血黄素细胞和胆红质细胞的出现具有诊断价值。这类吞噬细胞分别于病后第3、5、10天左右相继出现。如在吞噬细胞内同时见到新鲜和褪色变形的红细胞，以及含铁血黄素和（或）胆红质提示出血未止或有再出血的可能。若CSF中新鲜红细胞

和各类吞噬细胞均消失，则提示脑出血已停止和康复。缺血性脑血管病的 CSF 细胞学多无明显异常。

四、神经系统免疫性疾病

（一）多发性硬化

CSF 常规白细胞计数异常率为 50%，CSF 细胞异常率为 86.7%，其细胞学特征为：急性期在白细胞常规计数正常或轻度增多的基础上，出现免疫活性细胞增多，主要表现为转化型淋巴细胞、浆细胞增多，少数可见淋巴样细胞、激活单核细胞、吞噬细胞和中性粒细胞。恢复期以单核吞噬细胞增多为主。

（二）格林 - 巴利综合征

近 10 年来对该病的病因、发病机制和临床研究较多，但对该病的 CSF 细胞研究文献报道较少。大多数患者的 CSF 白细胞计数和分类均正常，少数患者细胞数增高，且多在 50×10^6/L 以下。CSF 中增加的细胞主要是小淋巴细胞、转化型淋巴细胞和浆细胞。有研究发现，格林—巴利综合征患者无论是急性期或是恢复期，其白细胞分类均以单核细胞比例增高占优势，为患者总数的一半左右。

近年来，随着免疫学、细胞生物学、分子生物学的发展，CSF 细胞研究在基础方面的应用也逐步展开。如用免疫学方法对 CSF 淋巴细胞亚群的研究，尤其是单克隆抗体的出现，对 CSF 淋巴细胞亚群的深入研究、中枢神经系统肿瘤的诊断以及单核细胞功能的探索都展示出良好的前景。电子显微镜技术有助于 CSF 细胞的分类和深入观察各类细胞的功能，从细胞超微结构上来解释中枢神经系统病变的发生机制。激光扫描共聚焦显微技术进行单细胞水平上的各种功能分析，通过三维成像提示 CSF 内部的结构和细胞外表长度、厚度、断层面积和体积等参数，分析细胞内 DNA、核糖核酸含量有助于对细胞活性判断和恶性细胞的鉴别。这些都将为 CSF 细胞的临床深入应用提供更多的临床指导。

（王翠兰）

参 考 文 献

1. 粟秀初，孔繁元．正常和异常脑脊液中常见细胞的类型、形态特征及其临床意义．见：粟秀初，孔繁元主编．实用脑脊液细胞学彩色图谱．第二版．北京：人民军医出版社，1996，13～19
2. 粟秀初，孔繁元．脑脊液细胞的病理学．见：粟秀初，孔繁元主编．实用脑脊液细胞学彩色图谱．第二版．北京：人民军医出版社，1996，20～30
3. 粟秀初，赵刚，杨毅宁．常规脑脊液细胞学检查在中枢神经系统疾病病因诊断中的应用价值．中国神经免疫学和神经病学杂志，1999，6:273
4. 孔繁元，范学文．脑脊液细胞学检查的临床应用．新医学，2000，31:303
5. 王长华．脑脊液细胞学检查在中枢神经系统感染疾病中的应用．中国实用内科杂志，1995，15:643
6. 秦秀燕．脑脊液细胞学检查在中枢神经系统白血病中的应用．中国实用内科杂志，1995，15:645
7. 侯熙德，周善仁．脑脊液细胞分类的新概念．中国神经精神疾病杂志，1984，10:316
8. 唐金荣，侯熙德，王颖，等．单纯疱疹病毒性脑炎脑脊液细胞学诊断．中风与神经疾病杂志，1998，15:363
9. 粟秀初，赵钢，杨毅宁．单纯疱疹病毒性脑炎 30 例脑脊液细胞学结果分析．中国神经精神疾病杂志，

1999，25:108

10. 张轩，张希庆，李韧．病毒性脑膜炎 18 例脑脊液细胞学检查．中国冶金工业医学杂志，1998，15:305
11. 刘梅仕，于素贞，邓小梅，等．CSF 细胞学诊断脑膜癌病 46 例分析．山东医药，1993，33:5
12. 郭为民，潘凯丽．脑脊液细胞学检查在诊断小儿中枢神经系统白血病中的应用．中国实用儿科杂志，2000，15:217
13. 孙延平，邹德学，关庆柏．脑血管病的脑脊液细胞学观察．中国老年医学杂志，1995，15:191
14. 于素贞，刘梅仕，邓小梅，等．多发性硬化和格林巴利综合征脑脊液细胞学及寡克隆区带测定的临床意义．中国神经精神疾病杂志，1995，21:115
15. 李成华，李成龙，倪昆华，等．多发性硬化的脑脊液细胞学分析．云南医药，2000，21:33
16. 方树友，李京红，代清茹，等．格林－巴利综合征的脑脊液细胞学研究．中国实用内科杂志，1995，15:650

第八章　神经系统疾病的常见症状

第一节　头　　痛

头痛是临床上常见的症状，它可以是一组独立的疾病，也可以是其他疾病的一个症状。头痛的病因很复杂，在临床工作中，应对各种头痛进行鉴别，并给予相应的治疗和预防措施。

一、头痛的解剖生理基础

（一）对疼痛刺激敏感的颅内结构

（1）硬脑膜　尤其是颅底部的硬脑膜较敏感，颅前窝底硬脑膜最敏感，向眼眶周围投射，颅中窝底硬脑膜对疼痛较迟钝，其疼痛向眶后和颞部放射，颅后窝在横窦和乙状窦两侧的硬脑膜对疼痛较敏感，并向耳后和枕部放射。

（2）静脉窦以及引流到静脉窦的脑皮质静脉。

（3）颅底的动脉　包括脑底动脉环以及和此还相连的动脉近端部分，硬脑膜中动脉对疼痛最敏感。

（4）一些脑神经　如三叉、舌咽及迷走神经，以及颈1～3脊神经的分支。颅骨、大部分软脑膜、脑实质、脑室、室管膜以及脉络丛则不会产生疼痛感觉。

（二）颅外部分对疼痛敏感的结构

头皮、皮下组织、帽状腱膜、骨膜、肌肉、血管和末梢神经，其中以颅外动脉、肌肉和末梢神经对疼痛最敏感。

在颅外血管中，来自颈外动脉的颞浅动脉、耳后动脉和枕动脉对疼痛最敏感。任何原因使这些血管扩张、牵拉、扭曲或振动幅度增大，均可导致所在部位的疼痛。经常致头痛的颅外肌肉包括：颞肌、头夹肌、颈夹肌、斜方肌、肩胛肌及菱形肌等，这些肌肉持续性收缩，使血流受阻，代谢产物堆积，并释放致痛物质引起头痛。对疼痛敏感的末梢神经主要有三叉神经和脊神经颈丛。

二、引起头痛的有关因素

（一）颅内占位性病变与头痛

主要是由于颅内痛感组织受到牵拉，而并非单纯系颅内压增高所致，早期可因肿瘤本身对邻近组织牵引、压迫而引起局部疼痛，这种疼痛常有定位价值，而晚期由于肿瘤增大或脑室系统阻塞引起脑积水而使脑组织广泛移位，牵引远处的痛感组织。

（二）颅内压改变与头痛

颅内压过高或过低，均可使颅内痛感组织牵引、移位而导致头痛，而单纯的颅内压高、低，不一定是头痛的主要原因和肯定原因，有些脑瘤患者尽管颅内压很高，不一定都

有头痛主诉，而颅压的急剧增高或降低，则均有严重的头痛。

（三）血管变化与头痛

颅内、外动脉壁上有丰富的痛感神经纤维，任何原因引起的血管扩张、牵引或发炎等，均可导致头痛，如：颅内、外急性感染，低血糖、高碳酸血症等代谢性疾病、一氧化碳中毒、酒精中毒、颅脑外伤、嗜铬细胞瘤等。另外，局部血管壁和神经还能释放出一些神经体液因素，如：缓激肽，5－羟色胺等，它们具有扩张血管，增加毛细血管通透性等作用，结果更加剧了血管扩张的变化，并使血管壁及其邻近组织发生水肿，直接或间接地降低了头痛的阈值。

（四）血压变化与头痛

主要与血压升高的速度和动脉张力有关，嗜铬细胞瘤患者或正常人注射去甲肾上腺素后，均可使血压突然升高而导致头痛，系因颅内动脉扩张所致。原发性高血压患者的头痛，是颅外血管扩张的结果，与血压升高并无一定关系，而与血管壁平滑肌张力有关，故血管张力较低时，尽管血压不是很高，也可头痛；高血压脑病的头痛，除由于血压急剧升高外，还由于脑水肿和颅内压增高，使颅内痛感组织受到牵引和移位所致。

（五）肌肉收缩与头痛

头颈部肌肉持续收缩可引起疼痛，持久收缩使肌肉缺血，局部钾离子浓度升高，局部化学感受器受到刺激而导致头痛，对原因不明的肌紧张性头痛称原发性肌紧张性头痛，因颈椎关节病、颈椎间盘病变和颈部外伤等原因引起的头痛称症状性紧张性头痛。

（六）脑膜刺激与头痛

颅内炎症性渗出物或出血性疾病的血液刺激脑膜，如蛛网膜下腔出血，因脑膜受到刺激或脑水肿牵引脑膜而发生头痛。

（七）神经刺激与头痛

因脑神经或颈神经受到压迫或炎症刺激而引起头痛。

（八）放射性头痛

由眼、耳、鼻、副鼻窦、牙齿、颈部等处的病变扩散或反射到头部和面部，产生头痛。

（九）心因性头痛

由精神因素产生头痛，如：神经官能症、癔病或抑郁症等。

三、疼痛的传导

颅内、外各部位的疼痛刺激，由末梢感受器发出冲动，经过痛觉传导通路传向中枢神经，最终向大脑皮层传导。

小脑幕以上的硬脑膜和硬脑膜动脉的痛感，由三叉神经传导，因此，幕上肿瘤等占位性病变造成的头痛多投射到前额、颞侧及眼眶部，垂体肿瘤时，蝶鞍膈膜受刺激，眼眶后出现疼痛。

小脑幕则由三叉神经第一支发出的小脑幕神经支配，该神经并发出分支分布到横窦、大脑镰后部、上矢状窦后部等处。上述部位的刺激向眼眶、前额、颞侧放射，引起该部位头痛。

颅内的颈内动脉、大脑前动脉、大脑中动脉及大脑后动脉等大血管起始部的痛觉由三

叉神经和动脉壁上的交感神经丛传导。这些部位的疼痛向眼眶周围、前额、颞部放射。

横窦、直窦的下面，乙状窦的痛觉由舌咽神经和迷走神经传导。

第2、3颈神经发出分支分布于枕骨大孔附近的硬膜、椎动脉和硬膜后动脉。

四、头痛的检查

头痛的原因很多，为及时诊断，得到恰当的治疗，在问病史及体检时应注意以下几点：

（一）头痛发生的速度

急性发作性头痛，性质剧烈，伴有恶心、呕吐、意识障碍，不伴发热，多为神经系统疾患，如：蛛网膜下腔出血、脑出血。急性头痛伴有发热者，常见于急性感染性疾病，偏头痛也属急性发作性头痛。头痛缓慢发生，且逐渐进行加重，伴有颅内压增高者，可能为颅内占位性病变。缓慢发生的头痛，不伴有颅内压增高者，见于紧张型头痛。

（二）头痛产生的部位

一般颅外病变，头痛多与病灶一致，或位于病灶附近，如眼源性、鼻源性头痛，青光眼引起的头痛多位于眼的周围或眼上部，颅内病变的头痛部位与病变部位不一定符合，小脑幕以上的病变疼痛多位于病变同侧，以额部为多，并向颞部放射，小脑幕下肿瘤的疼痛多位于后枕部。颈部剧烈疼痛伴有颈部强直者多见于蛛网膜下腔出血、脑膜炎、急性颈肌炎。急性感染性疾病引起的头痛，呈全头痛。头痛的部位对病变定性与定位仅有参考价值。

（三）头痛发生的时间、持续时间

头痛发生快，持续时间短者多为功能性疾病，如血管性偏头痛，慢性持续性头痛以器质性病变引起者为多，如颅内肿瘤；慢性硬膜下血肿，呈持续性进展，可伴有或短或长的缓解期。早晨头痛加重者，可为颅内占位病变，是由于夜间颅内压相对增高。额窦炎或筛窦炎，由于炎性分泌物夜间蓄积，清晨头痛加重，三叉神经痛多在白天发生，丛集性头痛常在夜间睡眠中发生。

神经性头痛持续时间短，数秒或数十秒，如三叉神经痛，持续数小时至数天者为偏头痛的特点，持续数日者可见耳源性、副鼻窦源性或腰椎穿刺后头痛，神经官能症性头痛是常年不断，随情绪波动，持续性头痛是脑肿瘤、颅内压增高、硬膜下血肿的特点。

（四）头痛的程度

头痛程度受病变部位、个体反应、对痛觉敏感组织受累状况等因素影响，头痛的程度不能反应疾病轻重，剧烈头痛见于三叉神经痛、偏头痛、蛛网膜下腔出血等脑膜受刺激引起，中等头痛见于脑肿瘤、慢性炎症等。眼源性、鼻源性或齿源性头痛可轻度或中等度痛。

（五）头痛的性质

发作性电击样剧痛多为三叉神经痛，咽后部发作性疼痛向耳后放射，为舌咽神经痛的特征，搏动性跳痛常见于血管性头痛、高血压、感染性疾病。在临床上大部分头痛性质变化多端，无特殊性，仅作诊断上的参考。

（六）头痛诱发、增重与缓解的因素

咳嗽常使脑肿瘤或颅内压增高而使头痛加重，直立位可使腰椎穿刺后、颈肌紧张性头

痛加重，丛集性头痛可因直立位而减轻，压迫额、颞部动脉而使头痛减轻，多为血管性头痛或高血压性头痛。

（七）头痛的伴随症状

1. 恶心、呕吐 常为颅内压增高的表现，多见于脑肿瘤或脑膜炎，突发性头痛伴有恶心、呕吐，吐后头痛缓解者可见于偏头痛。

2. 眩晕 可见于颅后窝病变，如小脑肿瘤、脑桥小脑角肿瘤及椎基底动脉供血不足等。

3. 视力障碍及其他眼部症状 一些眼源性疾病（如青光眼）和部分脑肿瘤，可有短暂的视力减退或视力模糊。偏头痛发作时多有视觉先兆，如偏盲、闪辉性暗点。如有复视、呕吐则怀疑脑肿瘤，同时伴有发热应考虑脑膜炎，伴有视乳头水肿、眼底出血，可为高血压脑病。

4. 精神症状 病程早期出现精神症状的，如淡漠或欣快，多考虑额叶肿瘤。

5. 脑神经麻痹及其他神经系统局限性体征 可见于颅内肿瘤、硬脑下血肿、蛛网膜下腔出血、脑动脉瘤及脑血管病等。

6. 植物神经症状 伴有面色苍白、多汗、心悸、呕吐等症状，可见于偏头痛及美尼尔氏病等。

（八）头痛的治疗效果

高血压性头痛，血压下降后头痛减轻，颅内压增高性头痛应用脱水剂后缓解，偏头痛服用麦角咖啡因制剂好转或停止。

（九）头痛的必要检查

除进行神经系统检查以外，尚应测血压，血液、脑脊液、脑电图检查，必要时行颅脑CT或MRI检查。

五、各种类型头痛的临床表现

（一）偏头痛（见第三十三章）

（二）紧张型头痛（见第三十三章）

（三）丛集性头痛（见第三十三章）

（四）蛛网膜下腔出血引起的头痛

造成血液进入蛛网膜下腔的原因有：颅脑外伤、颅内动脉瘤或脑血管畸形破裂、高血压和动脉硬化导致血管破裂出血。此病青壮年多见，老年患本病多因高血压或动脉硬化所致。脑动脉瘤多见于前、后交通动脉及颈内动脉分杈处，脑血管畸形以脑凸面多见。

急性发作的头痛应首先考虑蛛网膜下腔出血，其典型临床表现为，急性发作的剧烈头痛，形似为“撕裂样、刀割样、爆炸样”头痛，70%为双侧性，可为双额、顶、枕部或全头痛，30%头痛偏向一侧，通常偏向动脉瘤所在侧，疼痛可放射至一侧或双侧眼部或颈部，可沿颈部向下放射，出现颈项强直；部分患者有意识丧失，意识障碍不论时间多短，均应考虑蛛网膜下腔出血；还有部分患者首发症状为精神错乱、惊厥发作、眩晕或脑神经（常见为动眼神经）瘫痪。腰椎穿刺脑脊液压力高，三管试验均为血性可确诊。蛛网膜下腔出血所致头痛持续的时间与动脉瘤的大小和出血量的多少成正比，一般病情多经2～4周后，头痛逐渐缓解或消失。

老年人出现蛛网膜下腔出血，其头痛发生率低且程度多较轻，其原因为：老年人患蛛网膜下腔出血的病因多为高血压、动脉硬化，动脉瘤出血量少，出血缓慢：老年人疼痛阈值高，对头痛反应不敏感，老年人多有不同程度的脑萎缩，缓冲了出血所致的颅内压升高的程度；另外由于意识障碍或精神症状常可将头痛掩盖。

（五）脑出血

一般脑出血多发生在内囊，如出血广泛，血液穿破脑实质进入蛛网膜下腔，或脑出血产生脑水肿、颅内压增高时则产生头痛，小脑出血半数以上有头痛，有明显的眩晕和呕吐，患者多有意识障碍，肢体瘫痪等定位体位。

（六）颞动脉炎

又名巨细胞动脉炎，多见于老年女性，该病不仅限于颞动脉，也可发生于眼动脉、枕动脉等，其病因可能与自体免疫反应有关，可发生全层动脉增殖性炎性肉芽肿病理反应，也发生包括有组织细胞、淋巴细胞和巨细胞在内的小动脉炎。

头痛是本病的一个主要症状，其部位通常限于颞侧和眼眶周围，可一侧或双侧，也可较广泛地弥漫波及额部及枕部。头痛的性质早期为搏动性，随病程进展转为持续性，伴有灼烧感。疼痛通常为自发，亦可因外界某些因素诱发头痛，如：张口、咀嚼、面颊部和下颌部受到风吹、受凉等。颞动脉早期肿胀、触痛、搏动增强，约2周后，颞动脉壁变厚增粗、变硬、迂曲肿胀，以至搏动消失。平卧位时头痛加剧，尤其是头低位时更为强烈。

其另一个特点是视力障碍。由于支配眼外肌神经的功能障碍，表现出不同程度的眼外肌麻痹，患者出现复视或上诉视物模糊不清。此症状多在头痛发作后期突然出现，若不及时治疗，部分患者视力可丧失。视力障碍的机制为：供应视神经的眼动脉和后睫状动脉分支被巨细胞动脉炎侵犯。视力丧失多是因为视网膜中央动脉闭塞所致。

全身症状包括发热、倦怠不适、肌肉疼痛、无力、精神抑郁、血沉增快。颞动脉活检可确诊。本病为自限性疾病。一般病程2~3年，治疗药物以激素效果较好。

（七）高血压性头痛

严重的高血压一般都有枕部及额部头痛，其发病机制有：①由于血压增高的机械作用，使颅内血管扩张，血管壁内的感受器受到刺激而产生头痛；②头部肌肉反射性的收缩；③颅内血管舒缩功能障碍。

其疼痛的特点是：全头痛或呈偏侧性，后枕部、前额部、眼窝部、颞部局限性头痛也是常见的，但部位不恒定。头痛多呈沉重感或间歇性钝痛、压迫感或搏动性头痛，常呈持续性，剧烈的头痛较少见。青壮年高血压患者产生偏头痛者多，而老年患者多为全头痛。头痛出现时间多在清晨或午前，从事活动后逐渐减轻或消失。清晨出现头痛是其特点，这是因为在睡眠时血压相对偏低，醒后血压急剧上升所致。

高血压脑病是引起头痛的很重要的疾病，起病急，血压通常可达200/120 mmHg。头痛为本病的首发症状，而且为剧烈的头痛。其性质多呈炸裂样、搏动性、持续性，伴有恶心、呕吐、抽搐发作，很快出现意识障碍，甚至昏迷。神经系统查体可发现偏瘫、失语、偏身麻木、眼底视神经乳头水肿，通过及时降血压和脱水降颅压，临床症状特别是头痛可很快获得缓解或消失。神经系统体征亦能获得恢复，无后遗症的表现。

（八）脑膜炎症性头痛

脑膜炎是由于各种病原体或其他病因侵犯脑膜后产生的炎症性反应。脑膜炎引起颅内

压增高，牵拉和挤压、刺激脑膜、颅内动脉、静脉、静脉窦、脑神经、颈神经，病原毒素使颅内动脉扩张，炎性代谢物堆积并释放致痛物质引起头痛，使头痛表现为：持续剧烈头痛，往往为搏动性跳痛，伴有畏光，头活动、压迫颈静脉、坐位、直立位头痛加重，卧位时头痛减轻，头痛呈全头痛，以后枕部尤为剧烈。剧烈头痛、发热、颈项强直是脑膜炎的三大主征。

（九）精神性头痛

神经官能症引起的头痛，主要原因是疼痛的耐受性及阈值降低，与肌肉的紧张有关，患者虽有严重的头痛，但并不妨碍其正常的生活和工作，查体无器质性疾病的体征。患者常有神经官能症的其他症状，如：失眠、记忆下降、注意力不集中、头昏等。

（十）癫痫性头痛

癫痫性头痛可以在癫痫发作后产生，也可以是其发作的前兆。癫痫后发生的头痛多为跳痛、针刺样痛、电击样痛。其部位不恒定，可出现全头痛、前额、后枕部头痛；可单侧痛亦可双侧痛。可因咳嗽、转头而使头痛加剧，可持续数小时至几天。多数患者于睡眠后头痛可缓解。

（十一）颅内压增高与头痛

正常成人侧卧位腰穿压力为 70～180mm H_2O，若压力超过 200mm H_2O，即可认为颅内压增高。引起颅内压增高的因素有很多，可以为颅脑内容物增多，也可因先天疾病引起的颅腔狭小所诱发。颅内占位性病变、脑脊液产生增加、脑脊液循环梗阻、脑脊液吸收障碍，均可使颅内容物增多，使颅内压增高。其中以颅内肿瘤等占位性病变在临床上较为常见。下面着重叙述颅内肿瘤与头痛的关系。

头痛、呕吐和视神经乳头水肿是颅内压增高的三个主要症状和体征。头痛产生的原因可能为：颅内大静脉、硬膜血管、静脉窦、颅内外动脉受到压迫、牵引、推移，脑神经及交感神经纤维受到压迫或损害，脑脊液循环障碍、脑室扩张，牵引血管和硬膜。头痛呈持续性，大多为钝痛。随着肿瘤的发展，逐渐加重，夜间明显。运动、精神紧张、咳嗽、打喷嚏、呕吐、排便均可使头痛加剧。头痛多经脱水降颅压后得到缓解或减轻，停用脱水剂后症状又出现。

脑肿瘤引起的头痛部位与肿瘤所在部位多无关系。颅后窝的肿瘤一般都有头痛，常首先见于后枕部疼，小脑肿瘤或产生小脑扁桃体疝时，可出现剧烈的全头痛，后颈部明显，伴有颈强直，头痛多偏向病灶侧。肿瘤大小与头痛无直接关系，而与颅内压的变化有密切关系。脑室内的肿瘤，尤其是第三、四脑室内有活瓣样或带蒂肿瘤，可因头位的改变使活动的肿瘤阻断脑脊液的循环通路，引起颅内压迅速急剧的增高，使患者产生难以忍受的剧烈头痛。为了减轻疼痛，有的患者用头撞墙，因这一动作或其他某种头位的改变可使脑脊液循环畅通而使头痛减轻。患者常保持这种使脑脊液畅通的头位，临床上称此为强迫头位。

（十二）颅内压降低与头痛

腰穿压力低于 70 mm H_2O，即为低颅压。低颅压可分为原发性和继发性两种。原发性低颅压可能由脉络丛暂时的功能障碍引起脑脊液分泌减少所致。继发性低颅压引起头痛的原因有腰椎穿刺后脑脊液在穿刺部位有缓慢外渗、脑颅外伤累及下丘脑，脉络丛血管痉挛也可使脑脊液分泌减少。

低颅内压引起头痛的机制为：脑脊液正常的缓冲作用减弱，患者在立位或坐位时，脑组织在重力的作用下下移，牵拉、压迫颅底硬脑膜、颅顶静脉窦、血管等颅内对疼痛敏感的组织而引起头痛。平卧位后，脑组织恢复到原来的位置，解除了对其他部位的牵拉、压迫，头痛即刻减轻或消失。该类头痛的性质是跳痛、胀痛、挤压样痛、爆炸样痛，其部位可位于额部、颞部、枕部或全头，也可累及颈、肩、背部。头痛的程度可自轻度的不适感到持续数小时至数天的剧烈头痛。头痛的程度与颅内压降低的程度并非完全一致。头痛的发作与体位有关。坐位、立位时头痛发作明显，咳嗽及用力均可使头痛加重，平卧位时头痛缓解或消失。

（十三）头颅损伤后头痛

可分为急性颅脑外伤后头痛和慢性颅脑外伤后头痛。

1. 急性颅脑外伤后头痛　头痛产生的机制为：颅脑外伤牵拉、刺激、损伤了对疼痛敏感的组织结构，也与大脑皮层和皮层下功能失调有关。头痛的程度与颅脑外伤后意识障碍的程度有关，意识障碍严重者，头痛的症状被掩盖；无意识障碍者，则头痛较明显。

（1）急性脑震荡　患者常有轻度的意识障碍，最长不超过半小时，意识即恢复。患者意识清醒后的主诉是头痛和头昏，其机制可能与脑水肿和脑血管功能紊乱有关。头痛的性质一般为钝痛、跳痛、胀痛，头痛多为全头痛，可因头部震动或转动、劳累、精神紧张、兴奋等而使头痛加重。外伤后数日内头痛明显，1～2周后头痛逐渐减轻。

（2）脑挫裂伤　本病患者意识障碍时间长，头痛也较剧烈，其机制可能与并发的蛛网膜下腔出血、脑水肿及颅内压降低有关。头痛的性质为钝痛、跳痛、胀痛，可位于额部、颞部或全头。头痛可为间歇性或持续性。因疲劳、体位改变、噪音或强光刺激和震动等可使头痛加重。外伤后一周内头痛最明显，以后逐渐减轻。

（3）颅内血肿　颅内出血和硬膜外血肿是脑外伤常见的并发症。当血肿增大到一定体积、可压迫、牵拉颅内致痛组织而引起头痛。患者多表现为剧烈的头痛、恶心、呕吐、意识障碍、有神经系统定位体征。

（4）蛛网膜下腔出血　此为继发性蛛网膜下腔出血，其表现同原发性蛛网膜下腔出血。

2. 慢性硬膜下积液引起的头痛　慢性硬膜下积液好发于颞部，偶见于颅后窝。其引起头痛的机制是：颅内压增高，直接或间接牵拉、压迫颅内对疼痛敏感的组织结构。头痛的程度轻重不等，其趋势是逐渐加重。头痛部位多位于颞部或全头部。可伴有情绪不稳定、注意力不集中，积液量大者可出现神经系统定位体征。

（十四）颈性头痛

包括颈椎病性头痛、颈后交感综合征。

1. 颈椎病性头痛　因为颈椎骨质增生、椎间盘变性等病变，压迫或刺激颈神经根，引起颈部肌肉痉挛、收缩、缺血而导致头痛。头痛的性质为牵扯痛，也可呈刺痛、钝痛。头痛多在枕部或枕下部，可向额、颞侧放射。头及颈部活动可使头痛加重，可伴有肩部及上肢酸麻感或疼痛。头痛初期多为间歇性，后逐渐变为持续性，并逐渐加重。

2. 颈后交感神经综合征　又称 Barré－刘综合征。本病原因为颈后交感神经受刺激引起。其主要特征为头痛、眼痛、视力障碍、眩晕、耳鸣、面部血管运动障碍。头痛多为钻痛、紧压感、针刺感和眼痛。多位于枕后部，可向肩部、上肢、额部、颞部、顶部放射。

头痛因体位变化、疲劳、兴奋而加重，伴有角膜感觉减退、视力障碍、咽部异常感觉、烧灼感、舌根部痛、咽反射减弱或消失、声音嘶哑、面部发热、流泪、耳鸣，多为持续性，眩晕为阵发性，颈部运动受限，颈棘突压痛，颈椎椎旁肌紧张，患者上肢温度低，可有肌肉萎缩。

（十五）枕神经痛

是枕大神经痛、枕小神经痛和耳大神经痛的总称。疼痛可为发作性或持续性，呈针刺样、烧灼样、电击样、胀痛、跳痛，可一侧或双侧。枕大神经痛的部位在后颈部与枕部，向头顶放射，在枕大神经出口处有压痛。枕小神经、耳大神经痛，其疼痛部位也在后颈部，向耳前后放射，枕小神经的压痛点在胸锁乳突肌后上缘、乳突上方、斜方肌附着部。其病因可为颈椎病、流行性感冒引起的病毒感染、先天性颅底畸形等。

（十六）舌咽神经痛

疼痛呈电击样、针刺样或撕裂样难以忍受的剧烈疼痛，其部位多位于咽后部、喉、扁桃体及舌根等处，吞咽、咳嗽、说话、呵欠等均可诱发疼痛发作．疼痛呈发作性，发作持续数秒钟，间歇期多正常，发作时伴有咽部异物感，心动过缓，阵发性咳嗽，神经系统查体无阳性体征。继发性舌咽神经痛，多有舌咽神经及附近脑神经受损的体征。

（十七）冷刺激头痛

为摄人冷饮或处于寒冷环境中出现头痛，其性质多为胀痛、跳痛、压痛感，部位在额颞部，停止进食冷饮或转入温暖环境头痛可缓解，头痛持续的时间与摄人冷饮的量或身处寒冷环境时间长短成正比，其发生机制可能与脑血管收缩有关。

（十八）面部疾病引起的扩散性头痛

1．眼部疾病的头痛

（1）青光眼性头痛　主要为眼压增高所致，头痛常为青光眼的首发症状，呈胀痛或钝痛，眼痛与头痛同时存在，如果眼内压急剧增高，常有剧烈的头痛，压迫眼球、俯卧位、低头时间长均可使头痛加重，常伴有病侧角膜周围充血，瞳孔不对称、视力减退，视乳头生理凹陷深等。

（2）屈光不正引起的头痛　在儿童常见，患者在夜间醒来时并无头痛，而进行阅读、写字等应用视力的活动后出现额部头痛，休息后或矫正视力后头痛多可缓解或消失。

（3）葡萄膜－脑－脑膜炎综合征（Vogt－Koyanagi－harada syndrome，小柳－原田综合征）　本病因尚不清楚，可能为以色素膜为中心的自身免疫性疾病，其表现为眼部症状：葡萄膜炎、视网膜出血和剥离、视乳头充血水肿、视力减退；脑部症状为：脑膜刺激征、头痛、恶心、呕吐、颈项强直，可伴有眼肌瘫痪、偏瘫、精神症状等；皮肤症状为：皮肤和毛发色素脱失。

2．鼻部疾病的头痛

（1）急性鼻窦炎　由于急性炎症造成鼻窦引流不畅，分泌物滞留，压迫刺激鼻窦内黏膜下神经末梢而引起头痛，细菌毒素刺激也可引起头痛，其头痛多为钝痛或隐痛，无搏动性，多不伴恶心、呕吐，咳嗽、用力大便、衣领过紧、情绪激动、吸烟、饮酒可使头痛加重。上颌窦炎：以面颊部、前额部疼痛为主，晨起疼痛轻，午后加重，平卧位头痛减轻。额窦炎：头痛部位在前额部，晨起后开始头痛，中午最重，午后头痛逐渐减轻，晚上头痛基本缓解。筛窦炎：疼痛一般较轻，于两内眦间及眶内上角有反射性疼痛。蝶窦炎：头痛

部位在眼球深部，可反射到枕部和头顶中央部，头痛上午重，分泌物排出后头痛减轻。

(2) 鼻窦肿癌的一个晚期症状是头痛，上颌窦癌可引起上颌窦、上颌牙齿部位的疼痛，病情进展时可出现单侧头痛；筛窦肿瘤可引起鼻梁部疼痛；额窦癌可引起额部疼痛；鼻咽癌可引起一侧头痛伴鼻塞、鼻衄，一侧传导性耳聋，同侧三叉神经二、三支分布区疼痛。

3. 耳源性头痛 急性化脓性中耳炎，因炎性渗出物在鼓室内堆积压迫鼓膜，分布于鼓室、鼓膜的三叉神经分支，和耳颞神经受到刺激均可引起头痛，头痛剧烈，持续性、搏动性、放射性疼痛，向患侧颞、顶、枕部放射，在鼓膜穿孔或切开引流后，头痛减轻或消失。

4. 三叉神经痛 三叉神经分布区内突然发生的剧烈的疼痛，性质为电击样、针刺样痛，发作数秒至数分钟后突然停止，可因说话、洗脸、刷牙、吞咽、吃饭等诱发疼痛发作，在受累的三叉神经分布区域内有一个或多个疼痛敏感区，为“板击点”，触摸此区，可引起疼痛发作，并向周围扩散。

（李 伟）

第二节 眩 晕

眩晕（vertigo）在耳科的初诊病例中占7%，在神经外科住院病例中占6.7%。是一种运动性或位置性幻觉，是对空间和重力关系体察能力的障碍。患者睁眼时感觉周围物体在旋转，闭眼时感到自身在旋转，此称为旋转性眩晕（rotary vertigo），又称真性眩晕。如患者没有旋转感而感到有摇晃感、升降感、漂浮感或倾倒感，则称为非旋转性眩晕（nonrotary vertigo），或称假性眩晕。眩晕常常伴有眼球震颤、平衡失调及恶心、呕吐、出汗、面色苍白、脉搏徐缓、血压下降等植物神经功能失调的表现。眩晕应与头晕相区别，前者有运动性幻觉而后者没有。

一、病因及发病机制

人体在空间的平衡由视觉感受器、本体感受器及前庭感受器的相互配合维持。从视觉感受器、本体感受器及前庭感受器传人的冲动传入脑干，并在脑干网状结构进行整合、协调后传入大脑皮层中枢，经综合分析后产生正确的位向体验。并通过运动器官的协调动作，使人体得以保持正确、稳定的姿势。

前庭系统（包括前庭末梢感受器、前庭神经和前庭神经核） 是人体辨别位向的主要机构。因此，该系统的病变是产生眩晕的主要原因。前庭系统还通过传导束与小脑、脊髓、植物神经系统、动眼系统等有着广泛的联系。在静止情况下，两侧前庭感受器不断向同侧前庭核对称地发送等值的神经冲动，通过一连串复杂的姿势反射，维持人体的平衡。前庭系统本身，以及与中枢联系过程的任何部位受到生理或病理性因素的影响，都可以使这种信息发送的两侧对称性或均衡性遭到破坏，其结果表现为客观上的平衡紊乱和主观上的眩晕。这种对称和均衡性的破坏，可由一侧前庭系统受刺激导致的功能亢进或减退引起。也可因两侧受到的刺激程度不同引起。不仅如此，与平衡有关的传出系统（锥体系和锥体外系）及控制此两系统的脑干网状结构、小脑中的任何部位有病变均可能引起眩晕。

小脑蚓部的结节和绒球部在发生学上是前庭核的一部分，故此处病变也可引起眩晕。

眩晕的病因比较复杂，按系统分述如下：

1．神经系统疾病　①感染：脑炎、脑膜炎、颅后窝蛛网膜炎、小脑脓肿、结核、囊虫病等；②外伤：脑震荡、脑挫伤、脑外伤后遗症；③肿瘤：小脑肿瘤、桥脑小脑角肿瘤、第四脑室肿瘤以及颅内其他部位的肿瘤；④脑血液循环障碍：椎－基底动脉供血不足，小脑梗塞、脑动脉硬化等；⑤其他疾病：多发性脑脊髓硬化症、癫痫、癔病、神经衰弱等。

2．耳鼻喉科疾病　①外耳及中耳疾病：外耳道耵聍栓塞、异物、胆脂瘤，航空性中耳炎、咽鼓管炎等；②内耳疾病：各种迷路炎、迷路血循环障碍、梅尼埃病、药物中毒（如新霉素、链霉素、庆大霉素、卡那霉素、水杨酸钠、奎宁、苯妥英钠、三甲双酮、口服避孕药等）、噪音损伤、耳硬化症、颞骨岩部骨折、圆窗或卵圆窗破裂、位置性眩晕等；③前庭神经病变：听神经瘤、前庭神经元炎、前庭神经损伤（外伤、手术）。

3．内科疾病　高血脂、动脉硬化、先天性或风湿性心脏病、高血压、低血压、位置性低血压、阵发性心动过速或过缓、房室传导阻滞、贫血、白血病、红细胞增多症、糖尿病、低血糖、尿毒症、甲状腺或甲状旁腺功能低下、更年期综合征、一氧化碳中毒、酒精中毒等。

4．眼科疾病　屈光不正、隐性斜视、眼肌麻痹、单纯性青光眼等。

5．外科疾病　如颈椎病、锁骨下动静脉漏、脊髓痨、糙皮病等。

6．其他　如晕动病、妇女月经期、妊娠期高血压、神经官能症等。

二、临床表现

不同疾病的引发眩晕其临床表现也不同 。

1．梅尼埃病（Meniere disease）　主要病理特征为膜迷路积水，临床以反复发作性眩晕，感音神经性聋、耳鸣为主要表现。常在紧张、劳累后发病。眩晕为旋转性，伴恶心、呕吐，出冷汗，面色苍白，脉搏迟缓等植物神经反射症状。上述症状在睁眼转头时加重，闭眼静卧时减轻。可有自发性眼球震颤，水平型或水平－旋转型，个别患者可跌倒，但神志始终保持清醒。每次发作持续数十分钟或者数小时，甚至数日，发作间隔为数日、数月或者数年。耳鸣多为单侧，呈低音吹风样或高音蝉鸣样。听力减退早期不明显，数次发病后才能感觉到。早期听力损失主要在低音区，发作间歇期听力可有不同程度的恢复；晚期高音区亦减退，间歇期也不能恢复。纯音测听有单侧感音－神经性聋，重振试验多为阳性。前庭功能检查：患侧功能早期正常或轻度减退，晚期减退或丧失。

2．迷路炎（labyrinthitis）　就是内耳炎 ，按炎症部位分为局限性和弥漫性，按炎症类型分为化脓性和浆液性。各种类型的迷路炎均可引起严重的旋转性眩晕。局限性迷路炎可引起发作性或激发性眩晕，多在快速转身、屈体、受到振动、耳内操作、压迫耳屏时发作，持续数分钟至数小时，伴患侧传导性或混合性聋，瘘管试验阳性是该病的特征性表现。弥漫性迷路炎可以引起严重的旋转性眩晕，伴恶心、呕吐、平衡失调。患者常需卧床休息，喜卧于患侧，不敢睁眼、不敢活动。伴有患侧耳鸣、感音神经性聋和前庭功能减退或丧失。

3．中耳炎（otitis media）　分泌性中耳炎的积液压迫圆窗膜或鼓索神经，化脓性中耳

炎鼓膜穿孔后冷热空气对内耳的刺激，均可引起眩晕，为旋转性，伴恶心、呕吐，听力减退为传导性，耳科检查可见到鼓室积液或鼓膜穿孔。

4. 前庭神经元炎（vestibular neuronitis） 也称前庭神经炎（vestibular neuritis），或流行性眩晕（epidemic vertigo），发病年龄为20～60岁（平均39岁），发病前数天或数周常有上呼吸道或消化道感染的病史，可能为病毒感染所致。病变可累及整个前庭神经元（自前庭神经核，前庭神经，前庭神经节直到神经末梢）或其中的一部分。常发生于春天及初夏，且有流行趋势，发病突然，为强烈的旋转性眩晕，伴明显的恶心、呕吐，有快相朝向健侧的水平旋转性眼震，无听觉及中枢神经系统病变的征象。数日后症状逐渐减轻，数周或数月后完全消失。患侧前庭功能明显减退或丧失，脑脊液蛋白含量可增高。

5. 良性阵发性位置性眩晕（benign paroxysmal positional vertigo，BPPV） 可能系老年退行性变或轻度头颅外伤导致耳石膜脱落进入并沉积于半规管所致。在眩晕患者中占18%。女性较男性多，常发生于50～60岁的妇女。眩晕在某一体位时发生，伴旋转性或水平性眼球震颤，持续数秒至1分钟。令患者采取发生眩晕的体位，3～10秒后可诱发眼震，此潜伏期具有特征。有些患者体位试验阳性为其惟一的体征，故有人建议，凡疑为本病者均应作此检查。听力学检查一般无异常改变。病程呈良性、自限性，一般为数周或数月，严重者可达1年或数年。

6. 颈性眩晕（cervical vertigo） 是由颈椎及有关软组织（关节囊、韧带、神经、血管、肌肉等）发生器质性或功能性病变所引起的眩晕。如颈椎病、颈部外伤、炎症、椎间盘突出、韧带损伤、神经根炎、后颈部交感神经综合征等。

眩晕可为运动错觉性，也可为头昏、晃动、沉浮感，多在颈部运动时发生。一般无耳鸣、耳聋。多伴有颈部疾病的表现如颈痛、手臂发麻、无力等。

7. 听神经瘤（acoustic neuroma） 以前庭神经受累出现的不稳感为首发症状者占10%，也有少数患者出现类似梅尼埃病的眩晕。病情发展缓慢，常伴有单侧的耳鸣和听力下降。后期可有面瘫等脑神经受压症状。脑干诱发电位V波潜伏期延长，两耳V波潜伏期相差0.4ms以上应高度怀疑本病。CT扫描或MRI成像可以显示内耳道较小的肿瘤。脑脊液压力及蛋白定量检查、内耳道照片可以发现较晚期的肿瘤。

8. 头部外伤后眩晕 可能由于皮层受损、膜迷路损伤、前庭神经受损等引起。有颞骨骨折的头部外伤患者10%～15%有眩晕。若有颞骨岩部纵型骨折（其骨折线方向与岩部长轴方向平行），可有轻到中度的眩晕和混合性耳聋；若为横型骨折，则为严重的眩晕、神经性耳聋和前庭功能完全丧失。眩晕症状在外伤后立即出现，常伴有外耳道血性分泌物或脑脊液，鼓膜可有损伤，或呈现鼓室积血的表现，影像学检查可发现颞骨骨折线。

9. 眩晕性癫痫（vertiginosa epilepsy） 也称前庭性癫痫（vestibular epilepsy），为癫痫颞叶的皮层神经元过度放电所致。曾有人报导505例癫痫患者中90例有眩晕。眩晕可以是颞叶癫痫的惟一表现，也可以是一种先兆。临床表现为急性发作性阵发性旋转性眩晕，持续时间较短，轻重不一，有时仅为不稳感，可有癫痫发作的其他表现，如意识丧失，抽搐等，也可有幻觉出现。脑电图检查，颞区有局限性棘波灶。

10. 椎-基底动脉供血不足 由此原因引起的眩晕有叫做椎-基底动脉短暂缺血性眩晕（vertibrobasilar transient ischemic vertigo），可能由于微小血栓、各种原因导致的供血不足、血管痉挛、椎动脉受压等引起。临床表现除眩晕和平衡障碍外，可有视力模糊、复

视、肢体无力、感觉障碍、语言或吞咽障碍等。常突然发作，症状持续的时间较短（1/2不超过5分钟，1/4不超过1小时，1/4不超过24小时），可反复发作，间隔数十分钟至数月不等，常由于情绪激动、突然改变头位或体位、过分用力等诱发。患者常有动脉硬化、高血压、高血脂、糖尿病等慢性疾病。

11. 精神性眩晕（psychogenic vertigo） 是指由于焦虑或其他精神障碍引起的眩晕，但应注意排除器质性病因。临床表现有如下特点：①症状含糊不清，患者常难以表达眩晕的特征；②常不能耐受嘈杂环境或密闭场所；③多为失平衡感，病程可达数月；④过度换气可激发症状，常有心悸表现。

12. 多发性硬化（multiple sclerosis） 以眩晕发作为首发症状者占5%～12%，在病史中有眩晕症状者占30%～50%。应进行详细的神经系统检查（包括脑电图检查），并严密观察病情变化。

13. 脑血管意外（cerebrovascular accident） 有人报告在脑血管意外住院的患者中，8.2%有眩晕症状。5%的蛛网膜下出血患者，2%的延髓外侧综合征患者以眩晕为首发症状。

14. 眼性眩晕 是指由于眼部疾病或视觉障碍所引起的不稳感或定向障碍。系来自视觉系统与来自前庭和/或本体感受器的信息相互矛盾或错误匹配所致。症状表现为非运动错觉性眩晕，主要为不稳感，用眼过度时加重，闭眼休息后减轻。眼科疾病如屈光不正、隐性斜视、眼肌麻痹、单纯性青光眼、上斜肌纤维性肌阵挛或佩戴不合适的眼镜等可为其病因。

三、诊断和鉴别诊断

由于眩晕的病因复杂，牵涉到多个学科的疾病，在诊断时要全面考虑，综合判断。

1. 病史 详细的询问病史极为重要，如眩晕的类型、持续时间，是否伴有耳鸣、耳聋，与头位或体位有否关系，有无神智丧失，发作前有否精神紧张、劳累、上呼吸道感染、外伤、酗酒、应用过耳毒性药物等，并注意询问其他相关病史（如高血压、心脏病等）和伴随症状。

梅尼埃病一般具有典型旋转性眩晕、耳鸣、耳聋三大症状，伴恶心、呕吐等植物神经功能失常的表现，常在紧张、劳累后发病，可反复发作；耳毒性药物引起的眩晕不仅伴有耳鸣、耳聋，而且有相应的用药史；位置性眩晕一般状况良好，只在某种体位或头位时出现眩晕，且不伴有耳鸣、耳聋及其他神经系统症状；上呼吸道或消化道感染后突然发病（常于夜间睡醒时），伴恶心、呕吐但无耳鸣、耳聋者，可能为前庭神经元炎；发作前有明确外伤史者，首先考虑外伤引起。患有颈椎疾病，而且发病常与头部突然转动或处于某一位置时有关，应考虑颈性眩晕。如在慢性化脓性中耳炎的基础上出现眩晕伴耳聋加重，则最可能为迷路炎。单侧的缓慢发病的耳鸣、听力下降及眩晕，后期并发面瘫应考虑听神经瘤；如仅在乘车、乘船、飞行或于旋转运动后发病，则考虑晕动病。其他疾病如内分泌疾病、心血管疾病等引起的眩晕，也都有相应的症状和表现。

2. 一般检查 首先观察患者的年龄、性别、一般状况、神志、血压、脉搏、行走及站立的姿势。然后检查神经反射、有无自发性眼球震颤，有否外伤以及外耳道异物、鼓膜内陷、穿孔等。必要时检查视力是否正常，有无屈光不正、青光眼等。

3. 听力检查 可行语言试验、音叉试验和纯音测听检查，初步断定有无耳聋及其性质。如伴有听力损害，应考虑眩晕由耳部疾病引起；而大脑颞叶和顶叶病变所致的眩晕，甚少伴有耳鸣、耳聋。疑为梅尼埃病时，应作重振试验，绝大多数（90%以上）呈阳性反应。患听神经瘤时，脑干诱发电位V波潜伏期延长或消失，两耳V波潜伏期相差0.4ms以上。

4. 前庭功能及共济运动检查 可进行闭目直立试验（Romberg test）、直立伸臂试验、盆带肌试验、行走试验等。伴有共济失调的眩晕，病变最可能在小脑、颅后窝或脑干。冷热试验、旋转试验、眼震电图检查对诊断耳源性眩晕有重要参考价值。疑有迷路瘘管时，应行瘘管试验：将咽骨管吹张球的橡皮管塞入患侧外耳道，然后轻轻挤橡皮球向外耳道加压，如有瘘管存在，患者出现眼震并诉说感到眩晕。

5. 其他检查 疑有颅内占位或其他器质性病变时，应进行X线拍片、CT扫描、或MRI成像检查；疑有缺血性脑病时应作TCD（transcranial doppler）检查；疑有内科疾病时应进行心电图、血液、尿液化验，并根据病情需要拍摄颈椎片、血管造影以及脑电图等检查。

6. 病变部位的判断 按照病变的解剖部位不同，眩晕可分为两类：从内耳迷路到前庭神经节（不包括前庭核）的病变所致的眩晕叫做周围性眩晕（peripheral vertigo）；由前庭神经核及其向上传入中枢（包括小脑）之间的病变所致的眩晕叫做中枢性眩晕（central vertigo）。二者的临床表现有所不同：①在周围性病变中，前庭与耳蜗症状相平行。多起病急，眩晕重，常伴恶心、呕吐、多汗；在脑干，细微的病变可单独影响前庭或耳蜗功能，若此两种功能均受累，则往往伴有其他脑神经受累的表现；②在中枢性病变中眼球震颤的方向朝向患侧，而在周围性病变中则朝向健侧，但也有例外，如梅尼埃病。如为垂直性眼球震颤，提示病变在脑干；③对体位试验的反应：周围性眩晕诱发的眼震有潜伏期（2～20秒），持续时间短（<1分钟），有易疲劳性（若反复采取诱发体位则其眩晕和眼球震颤渐减轻），为单一方向（常为旋转性朝向健侧）。眩晕严重，发生于诱发体位；中枢性眩晕诱发的眼震无潜伏期，持续时间长（>1分钟）无易疲劳性，眼球震颤方向随体位而不同。眩晕轻或无，可在不同体位出现。

四、治疗和预后

由于引起眩晕的疾病不同，治疗也应因症施治，其治疗原则和方法大致如下：

（一）一般治疗

眩晕患者急性发作时应卧床休息，室内应安静，光线宜暗，尽量避免声光刺激以及身体和头部活动，急性期过后活动可逐步恢复。梅尼埃病患者应给予低盐饮食。

初次发病者往往感到非常恐惧、紧张，医生应向患者进行耐心解释，缓解患者的紧张情绪，有利于减轻症状。

引起眩晕的原因已查明者，应针对病因进行治疗，如感染性眩晕的抗感染治疗，眼性眩晕的视力矫正，颈性眩晕颈部疾病的治疗，中耳疾病引起眩晕的相应治疗等。

（二）对症治疗

不管何种原因引起的眩晕，均应尽快消除或缓解患者的眩晕症状，以减轻患者的痛苦、常用的药物有以下几类：

1. 抗胆碱能药物 可减少前庭神经元的兴奋性，常用的药物有：①东莨菪碱0.2～0.4mg口服，每日3次；或0.2～0.5mg皮下注射，每日3次；②阿托品0.4mg口服或0.3～0.5mg皮下注射。

2. 抗组胺药 作用机制尚不十分清楚，有人认为是通过取代效应细胞中的"感受器部位"而使后者对组织胺不起反应或通过对中枢和周围神经系统乙酰胆碱的拮抗作用。常用药物有：①苯海拉明（dramanine，dimenhydrinate，乘晕宁，晕海宁）50mg口服，每日3～4次；②异丙嗪（promethazine，phenergan）25mg口服，每日2～3次。赛庚啶（cyproheptadine）2～4mg口服，每日2～3次。

3. 安定镇静药 可减少前庭核的活动，抑制小脑－前庭的传递活动。常用药物：①安定（diazepam，valium）2.5～5mg口服，每日3次；②舒乐安定（surazepam）1～2mg口服，每日2～3次。

4. 钙通道调节剂 钙离子对神经信号的传递有重要作用，当缺血、缺氧时，细胞膜对钙离子的交换发生障碍，影响了细胞的正常功能。钙通道调节剂可以调节细胞膜对钙离子的摄取和清除，以维持细胞的正常结构和功能。常用药物：①西比灵，即氟桂嗪（sibelium，flunarizine）5～10mg口服，每日1次；②脑益嗪25mg口服，每日3次；③尼莫地平30mg口服，每日3次。

5. 抗晕止吐药 如眩晕停（diphenidol），对呕吐中枢及催吐化学感受器有抑制作用，并可阻断来自前庭末梢的异常冲动，25mg口服，每日3次；灭吐灵（metoclopramide）有镇吐、镇痉作用，可通过周围（自胃和十二指肠到呕吐中枢的传入冲动减少）和中枢（抑制呕吐中枢）作用而有效地治疗各种疾病伴发的恶心和呕吐。10～20mg口服，每日3次。必要时可给予10～20mg肌内或静脉注射。

6. 利尿脱水药 主要用于迷路水肿，如50%的葡萄糖40～60ml，静脉推注，每日1～2次；20%甘露醇250ml，静脉滴注30分钟内滴完，心功能不全者忌用。

7. 肾上腺皮质激素 可用于免疫原因导致的眩晕并协助消除水肿，梅尼埃病急性期可给予地塞米松5～10mg静脉点滴或推注，或0.75～1.5mg口服，每日2～3次，共3～5天，停药前逐渐减量。

（三）外科治疗

主要适用于前庭外周病变所引起的眩晕，如迷路瘘管、听神经瘤、脑桥小脑角异常血管压迫神经、顽固的梅尼埃病等。前三种情况一经确诊即可考虑手术治疗，梅尼埃病只有在频繁发作、保守治疗无效、严重影响工作和生活而且听力完全丧失或严重丧失的情况下才考虑手术。手术分为保守性（保存听觉功能）和破坏性（听觉功能被破坏）两类，前者的优点在于能防止患者的眩晕进一步发作而不影响其残存听力，缺点是由于耳蜗和前庭终末器官间存在密切的解剖和功能的联系，而且不能消除耳鸣症状。后者的优点是能很好地持久地缓解其眩晕，缺点是手术侧听力将完全丧失，故仅适用于单侧病变且听力已严重、持久地受损者。手术方法包括前庭神经切断术，迷路切除术，迷路电凝术，听神经瘤切除术，脑桥小脑角微血管减压术，内淋巴囊减压术，内淋巴囊分流术，以及半规管超声治疗（用超声破坏其半规管嵴而不损伤其考蒂氏器）、冷冻治疗（用低温探针破坏其内耳迷路而不损伤其耳蜗）等。是否手术及采用何种方法手术，应根据患者的实际情况慎重考虑。

（范献良）

第三节 晕 厥

晕厥是临床常见的一种综合征，表现为突然发生的短暂意识丧失，由于肢体的肌张力突然降低，躯体不能保持直立而倒地，这常是由于全脑供血不足导致大脑皮质功能抑制所造成。

1. 在晕厥发作前，患者可表现有自主神经症状，如：面色苍白、出汗、耳鸣、视物模糊，感头部及全身不适，恶心、呕吐等，若此时让患者取头低位，躺卧姿势常可防止发作。

2. 晕厥发生时，轻者表现为眩晕、恶心、躯体发软，重者表现为意识突然丧失，肢体肌张力消失，肌肉松弛而倒地，此时检查会发现多数患者有呼吸暂停、血压下降、心率减慢、瞳孔散大、尿失禁。此过程发作时间短暂，一般持续 1~2 分钟，若意识丧失超过 15~20 秒，可发生阵挛动作。

3. 患者苏醒后，可有短时间的意识混浊状态，有极度疲劳感、嗜睡，不愿讲话。

一、发病机制

脑血流量正常为 45~50ml/（100g 脑组织·min），当脑血流量骤减至 30ml/（100g 脑组织·min），则可发生晕厥。晕厥大多数发生于直立体位时，而于卧位时则迅速恢复。当人处于直立位时，由于地心引力的作用，可使脑的灌注压降低，同时有 300~800ml 的血液滞留于下肢。在正常情况下，动脉压下降，可被颈动脉窦和主动脉弓的压力感受器感知，使交感神经张力增强，儿茶酚胺分泌增加，使全身小动脉和静脉收缩，心率加快，心肌收缩力加强，心输出量增加，以恢复脑血流量。

（一）脑血流量骤减的原因

1. 脑血管广泛性闭塞，导致脑血流量不足，如：一侧脑的大血管已经闭塞，对侧的大动脉如再受压，即使在正常心输出量和血压情况下也可引起晕厥。

2. 心输出量突然减少或心脏停搏，影响大脑的血流灌注，人若处于直立位，停止脑灌注 3~4 秒，则可发生意识丧失。

3. 血压急剧下降，人处在直立位时，约需 25mmHg 的平均动脉压来维持脑血流灌注，当血压急剧下降，脑灌注压受到影响，即可引起晕厥。这常是由于血管舒缩反射障碍及交感性反射压力感受器功能缺失造成的。

二、各类晕厥的临床特点

（一）反射性晕厥

为最常见的一种，主要是通过血管迷走反射，导致心脏抑制和全身血管扩张、心输出量降低、血压下降，使脑供血不足引起晕厥发作。多是由于压力感受器反射弧传入通路上的功能障碍引起；另外，疼痛和精神刺激影响下丘脑血管运动中枢也可诱发晕厥。

1. 直立性低血压（体位性低血压）晕厥　直立性低血压，可为自发性，也可继发于其他疾患。晕厥常发生于由卧位或蹲位突然起立，或持续站立时，其特点是血压急剧下降，于 1 分钟内收缩压可降至 60mmHg 以下，舒张压也相应下降，随后意识丧失。直立性

低血压主要发病因素有两点：中央循环血容量的减少和心血管自主神经功能障碍。若发病是由于周围静脉血淤滞而中央血容量不足，但自主神经系统功能良好，则发病时有心跳加速、面色苍白、四肢湿冷、出汗等症状。若发病时以自主神经功能障碍为主，则发病时无心跳加速、苍白、出汗等症状，在晕厥的发作期间有少汗、膀胱及直肠功能障碍等植物神经功能失调表现。直立性低血压晕厥有以下几种类型：

(1) 低血容量所致直立性低血压晕厥　当血容量减少时，交感活性增高，心室壁张力增高，心输出量减少，动脉压降低，使脑的灌注压下降；大量利尿严重丢失体液、胃肠道出血、肾上腺皮质功能不全，可引起低血容量。下肢静脉极度曲张或应用某些血管扩张剂，如：亚硝酸盐可引起相对低血容量；慢性消耗性疾病，长期卧床或孕妇突然起立时，由于缺乏促进静脉回流的调节作用，使血液积滞于下肢，回心血量减少，心输出量减少，导致一过性脑供血不足而发生晕厥。

(2) 压力感受器反射弧病损　应用氯丙嗪、L-多巴、胍乙啶、利血平等，交感神经切除术后，使反射弧传出纤维障碍，或是由于糖尿病、多发性神经病或脑干病变影响脑干网状结构内的血管运动中枢，使压力感受器传入纤维受损。

(3) 特发性直立性低血压（Shy-Drager syndrome）　起病隐袭，进展缓慢，男性多于女性，主要症状为自主神经功能障碍，直立性低血压，患者卧位时血压正常，但站立时收缩压及舒张压下降较快，可达20~40mmHg或更多，直立体位时的主要症状为头晕、视物模糊、发音含糊、共济失调等。男性患者在直立性低血压前常已有性功能减退、阳痿等。扩约肌障碍明显，如：尿失禁、尿潴留、便秘或顽固性腹泻，局部或全身出汗障碍，皮肤温度异常，这些症状与体位无关。起病数年后可出现共济失调、眼球震颤、锥体束征、震颤麻痹、精神异常等。24小时尿中去甲肾上腺素和肾上腺素的排泄量可低于正常。

直立性低血压性晕厥的诊断依据，主要是体位的改变和血压急剧下降，发作前无前驱症状和先兆，晕厥发生后，经卧床头低位，意识很快恢复。血压测量方法为：令患者静卧数分钟测卧位血压，而后令患者迅速站立后在3分钟内测量立位血压，正常人收缩压在站立时下降不超过20mmHg，舒张压多无明显改变，在30~40秒内血压即回升，如站立时收缩压下降超过20mmHg，舒张压下降大于10mmHg，较长时间也不恢复者，可诊断位直立性低血压。

2. 单纯性晕厥（血管减压性晕厥）　此型多发于青少年，尤其多见于青春期体质较弱的女性。其诱因可为：听到噩耗、看到出血、拔牙、受到惊吓、小手术等。在情绪紧张、精神疲惫、饥饿、妊娠、发热、闷热环境、贫血、剧烈劳动后尤易发生。发作之前，先感头晕、软弱、出汗、苍白、注意力不集中、上腹不适、恶心等症状，起初心跳加速，血压尚可维持，以后血压迅速下降，脉搏减至每分钟40~50次，此时可有听觉障碍、视物模糊，继而晕倒；如在前驱症状出现时即行卧倒，则可避免晕厥发生，一旦晕厥发生而卧倒，神志也可恢复，但乏力、苍白、出汗、恶心等症状可持续数分钟，此时若急于起立，则易于再次发生晕厥。本病与体位性低血压的鉴别是：发作不因体位的变化而发生，常有明显诱因及前驱症状。

3. 颈动脉窦性晕厥　又名颈动脉综合征，多见于40岁以上的人，表现为眩晕、晕倒，可有心率减慢、血压下降，多无恶心、面色苍白等前驱症状，由于颈动脉窦附近的肿瘤或肿大淋巴结、颈动脉体瘤压迫颈内动脉，手术结扎颈内动脉、颈总动脉，手压迫颈动

脉窦或颈部突然转动、衣领过紧等牵张了颈动脉窦。发作可分三型：

（1）心脏抑制型（迷走型） 最常见，发作时，由于迷走神经反射而致心跳缓慢，甚至停止，血压下降，导致脑血流灌注不足而发生晕厥，发作与体位无关，可用阿托品治疗。

（2）减压型（血管抑制型） 有显著的血压下降，而无心动过缓或房室传导阻滞。起病多由于领口过紧、转颈或颈部肿块等直接加压于颈动脉窦而引起。可用肾上腺素治疗。

（3）中枢型 晕厥发生时，无明显的心率或血压改变，可发生于任何体位。

颈动脉窦对血液循环调节有一定作用，颈动脉窦按摩不能随便试用，尤其是双侧按摩是危险的，可造成心脏骤停、脑栓塞甚至死亡。

4. 排尿性晕厥 发病多在醒后排尿时或排尿后，白天排尿时亦可发生，发病前无前驱症状，晕厥发生时，患者突然意识丧失，晕倒在地，持续1～2分钟后自行苏醒，发作后可有心动过缓或心律不齐，血压多无明显改变。其发病机制为：夜间迷走神经张力增高，膀胱收缩可产生强烈的迷走神经反射，使心律变慢和心律不齐；排尿时的屏气动作，腹腔内压力增加，颅内压亦增加，使脑血流量减少；身体由卧位变为立位，反射性周围血管扩张；睡眠时有肌肉松弛、血管扩张等因素存在；各种因素使血管运动中枢不能及时调整，导致暂时性脑供血不足而产生晕厥。为预防其发生，夜间排尿时，采取蹲位，增加外周阻力，阻止血压下降；排尿时勿急速起立、起床，并要平和呼吸，在床上坐起1～2分钟，再站立排尿。

5. 咳嗽性晕厥 患者在剧烈咳嗽时，突然意识丧失，呼吸规律时，自行苏醒，发作前偶有头晕、眼花、出汗等前驱症状。本病多见于有慢性支气管炎、肺气肿等阻塞性肺部疾患的患者。其发病机制可能是：咳嗽时胸腔内压力升高，阻碍静脉回流，回心血量减少，心输出量下降，使脑供血不足，同时颅内压增高，影响脑血流，致使脑供血减少从而引起晕厥发作。

6. 吞咽性晕厥 本病见于Ⅲ°房室传导阻滞、病窦综合征和舌咽神经痛，咽、喉、食管及纵隔疾病、胆囊绞痛以及支气管镜检查时，由于以上疾病和吞咽动作刺激迷走神经，引起反射性心律失常，从而导致晕厥。发作与体位无关。阿托品可终止其发作，安装心脏起搏器可防止其发作。

7. 仰卧位低血压综合征 多发于妊娠后期孕妇及腹腔内有巨大肿瘤的患者仰卧时。如改变体位可使症状缓解并能预防发作，其临床表现为血压骤降、心律加快和晕厥，其机制是：由于机械性压迫下腔静脉，使回心血量减少所致。

8. 排便性晕厥 主要见于老年人，夜间起床机械或手法排除嵌顿于直肠内的粪便时发生晕厥，其机制可能为：直肠内突然减压及排便时的屏气动作、反射性引起的心动过缓甚至房室传导阻滞、心输出量减少，进而影响脑部供血。

9. 潜水晕厥 在水下潜泳时突发神志不清，其可能的原因为：血管舒缩功能抑制、缺氧及反射性心动过缓。

（二）心源性晕厥

指由急性心功能不全引起的晕厥。任何造成心排出量减少或排血暂停的疾病，均可导致脑缺血不足而发生晕厥。造成心源性晕厥的原因主要是急性心脏排血受阻和心律失常。

1. 急性心脏排血受阻发生晕厥的常见情况如下：

（1）瓣膜狭窄　以主动脉瓣或肺动脉瓣狭窄多见，常见于劳累或用力之后。因为平时心排血量固定于一个较低的水平，运动或激动时，心排血量不能相应增加，造成脑缺血而晕厥。主动脉瓣狭窄时，还可因瓣膜的纤维化和钙化病变累及房室结而引起房室传导阻滞，合并快速室性心律失常或反射性迷走神经张力增高等因素也可导致晕厥。

（2）心室流出道梗阻　以梗阻型心肌病最常见，该病是由于心室流出道肌肉肥厚，使心室排血受阻引起的。晕厥容易在激动或运动后、交感神经兴奋时发生。

（3）心房黏液瘤　由于体位改变，使黏液瘤嵌顿于房室瓣口，造成暂时排血障碍或中断，引起晕厥，此时可能听到心前区杂音。

（4）心包填塞　因外伤或急性心肌梗死后心脏破裂，心包腔内突然积血达 200～300ml 以上，即可发生急性心包填塞。此时心包腔内压力超过心房内压力，使血液回流入心房受阻，心室排血量减少，导致晕厥发生。

（5）肺动脉高压　由于右心室排血量减少，当劳累或运动时，心排血量不能随之增多，可表现为心绞痛，伴有紫绀的窒息性呼吸困难。

（6）先天性心脏病　先天性心脏病合并右至左分流，以法乐氏四联症最常见。用力或运动时，周围血管阻力减低，使右向左分流增加，肺血流量和氧合作用减少导致脑缺氧，从而引起晕厥。

2. 心律失常　无论过快或过慢的心率，若反射性血管收缩不能及时使血压上升和心室充盈改善，则使脑血流减少而使晕厥发生。

心率缓慢而发生晕厥的情况主要见于病态窦房结综合征或房室传导阻滞。若窦房结起搏功能低下，而下级起搏点又不能及时取代工作，就可出现在一段时间内无心室搏动而发生晕厥。病态窦房结综合征伴阵发性快速室上速突然终止之后，而窦房结节律被超速抑制，未能恢复足够频率时可发生晕厥。病态窦房结综合征伴有房室结与心房病变，使房室交界自律性降低，或合并室内传导阻滞，均可引起晕厥。完全性房室传导阻滞时，心房的冲动不能传入心室，而心室内起搏点又不能及时取代工作，或一处心室内起搏点功能衰竭而另一处心室起搏点不能及时取代工作，可发生一段时间内的心室停搏、心室颤动，从而导致晕厥。

快速心率而发生晕厥常见于：

（1）预激综合征伴室上性快速心率，如：心房扑动或心房颤动；

（2）长 QT 间歇综合征，伴发尖端扭转型室性心动过速；

（3）二尖瓣脱垂伴发的室性快速心率。

由心律失常引起的晕厥可发生于立位、坐位、卧位，以立位多见，若心搏暂停时间较长，除意识丧失外，尚可发生肢体抽搐。

（三）脑源性晕厥

供应脑部的血管病变或受压，导致血流不畅或阻塞，可引起脑血流减少，导致晕厥。常见于以下几种情况：

1. 短暂性脑缺血发作（TIA）　这是脑的局部或全脑的一过性急剧血循环障碍，表现为多种神经症状群，发作一般持续数分钟至数十分钟（不超过 24 小时）。由于累及的血管不同，临床症状也多样化。颈内动脉受损的主要表现为偏瘫、偏盲、偏身麻木、言语障碍、晕厥等。椎——基底动脉受损的主要表现为眩晕、视觉障碍、面部及肢体麻木、吞咽

困难、言语障碍、共济失调及晕厥等。

2. 主动脉弓综合征（多发性大动脉炎、无脉症）　本病年青女性多见，多在起立、走路或活动中发生晕厥，病变主要侵及主动脉的分支，往往是几根血管同时受累，病理特点是多发性大动脉炎、硬化、狭窄、血栓形成与闭塞。其病因可能与结核、链球菌感染所致的变态反应有关，有的患者与风湿性心脏病并发，表现为发作性眩晕、肢体麻木或无力、晕厥、桡动脉搏动减弱或消失、血白细胞增高、血沉快、游走性关节痛、颈部血管杂音。

3. 延髓性晕厥　是由于脑干病变影响到延髓的血管运动中枢而引起的。可见于脑干血管病、肿瘤、脱髓鞘病、变性病、高位脊髓灰质炎、脑外伤、安定镇静剂、抗抑郁剂等影响，多发性感染性神经根神经炎或其他上行性麻痹，预后差。

4. 脑动脉硬化　较少发生晕厥，但有时由于各种因素导致患者血压骤降、心输出量减少时，或突然变换体位而血管舒缩功能未能立刻适应，则会引起脑部进一步供血不足而发生晕厥。

5. 其他　高血压病、妊娠毒血症引起的高血压，患者有头痛、呕吐、晕厥、肢体抽搐、局限性运动或感觉障碍，视乳头水肿，意识丧失的时间较一般晕厥长。

在临床工作中，晕厥应注意与癫痫、眩晕、癔病、发作性睡病、昏迷等疾病相鉴别。

晕厥与失神癫痫发作的鉴别要点是：①晕厥发作多伴有跌倒而失神癫痫则无；②晕厥发作时血压下降、面色苍白且持续至晕厥后期，失神癫痫无明显的血压改变及面色苍白现象；③晕厥的发作及终止均较失神癫痫慢；④晕厥发作后全身无力，失神癫痫发作后仍能继续活动；⑤失神发作的脑电图可见3次/秒棘慢综合波。

晕厥与强直－阵挛发作的鉴别要点是：①晕厥发作常无先兆，癫痫发作多有先兆；②晕厥发作时少见咬破舌头或尿失禁，而强直－阵挛发作则多见；③晕厥恢复较快，无明显的后遗现象，癫痫发作后恢复较慢，常遗有嗜睡、无力、头痛等后遗现象。

眩晕与晕厥的鉴别要点是：眩晕主观感觉自身或周围景物运动，无意识障碍，且眩晕感可为头部或眼球的运动所加剧。

癔病与晕厥的鉴别要点是：癔病的意识障碍不是真正的意识丧失，发作时无出汗、苍白，血压与脉率无变化，其发作常因暗示而终止或加强，跌倒时常无外伤，患者多为青年或中年女性。

发作性睡病与晕厥的鉴别是：发作性睡病不论在正常人较易入睡的情况下（如乘车、饱餐后静坐等），或不易入睡的场合，如：进食、骑自行车、工作等，均可反复出现不可抑制的睡眠。其性质与正常睡眠无异，可随时唤醒，并无意识丧失。

昏迷与晕厥的鉴别点是：昏迷患者意识障碍时间长，有阳性神经科体征，有外伤、低血糖，颅内感染、脑血管病等病因。

（李　伟）

第四节　头　　晕

头晕是患者感到自己或其环境出现运动的幻觉，有的患者叙述为头昏或头重脚轻，行走不稳感。引起头晕的解剖部位可在外耳、中耳、迷路、听动脉及前庭神经、脑干的前庭

核、小脑及大脑等处。头晕常见原因有：①使用胰岛素或降糖药、胰岛细胞瘤、脑垂体机能减退症等引起的低血糖；②气胸、肺栓塞、支气管肺炎等肺部疾病；③慢性贫血、白血病、外伤性失血；④心肌梗死、心房黏液瘤、心肌病、心律失常、风湿性心瓣膜病；⑤动脉硬化、血栓、栓塞、willis 动脉环先天发育不良等大动脉病变；⑥血管炎引起的小动脉病变；⑦药物性或体位性低血压；⑧颈椎关节强直、颈椎骨质增生引起的椎基底动脉系统供血不足；⑨复视、屈光不正等眼部疾病。此外，一些神经系统功能性障碍或心因性疾病也可出现头晕。

在头晕与眩晕之间，有时难以弄清两者的界限，在严重眩晕的早期及恢复阶段，患者的感觉症状可描述为头晕、头昏、头重脚轻。因此，在临床工作中常需进行全面的体检和必要的实验室、放射学检查，进一步明确头晕或眩晕，以及其发生的原因。

（李 伟）

临床病理讨论

病历摘要 男性，51岁。患者因头晕，四肢无力，不能起床两周，于1955年8月31日入院。既往有高血压史。自发病后无发冷、发热、耳鸣、重听等现象。入院检查：神志清晰，血压145/100mmHg，体温37℃。咽充血，心、肺无异常，肝脾不大，腱反射存在，无病理反射，颈软。脑脊液检查及其他化验室检查均无异常。疑为Meniere综合征，采用蒸草酸、溴化物治疗2～3天后，血压降至110/80mmHg，但患者仍终日头晕，不敢活动，起床后头重脚轻，东摇西摆如坐船样，不愿讲话，进食渐少。于11月下旬曾一度不讲话，疑为“神经官能症”。经治疗有好转，但仍不愿讲话。12月6日再次脑脊液常规检查，无异常发现。12月15日大、小便失禁，检查：双眼底正常，提睾及腹壁反射不能试出，其他神经检查阴性。12月23日发现右侧巴氏征可疑阳性，请专家会诊疑为颅内肿瘤（额叶）。12月26日连续3天大便潜血阳性。12月31日上午检查心音有力，血压190/90mmHg，征求患者对钡灌肠意见，尚点头应是。下午2时，摄片后，觉呼吸急促，检查心律规整，脉搏稍弱，即送回病房，遂发现患者呼吸困难，继而停止，但心跳仍有力，继续人工呼吸，至当日下午10时20分抢救无效心跳停止死亡。临床诊断：颅内肿瘤。

病理检查（00576） 死后16小时尸检。病变主要在神经系统。

脑：重1590g，大脑表面血管充盈，脑回略变窄，顶部血管旁脑膜变厚，呈灰白色，切面正常。镜下：脑膜血管充血，脑实质小血管亦扩张充血，神经细胞无明显病变。

小脑：小脑左半球底面凹陷，扪之甚软，左侧小脑扁桃体和蚓部交界处查见一个暗红色血管瘤，直径0.7cm，其下面成一凹痕，此瘤和小脑下后静脉之属支相连，向内适与小脑下后动脉之延脑支相邻，向外与小脑下后动脉之分支相邻。切面：小脑左半球之齿状核部有一软化灶，齿状核完全不见，其相邻部分包括小脑蚓部的左份也发生软化，其直径为5.2cm。左小脑下后静脉明显充血。镜检：软化灶处见小脑结构疏松，其中胶质细胞肿胀变大，该处无出血，与周围正常脑组织无明显界限，旁边小脑蒲肯野细胞坏死。小脑血管瘤处的组织切片作了HE、弹力及范基森（VG）染色，发现组织中央为一扩张的静脉破裂及新鲜出血，其四周有许多新生的毛细血管及纤维母细胞，其中亦有一小静脉新鲜出血，此瘤的一面与小脑组织相连（图8-1，2）。

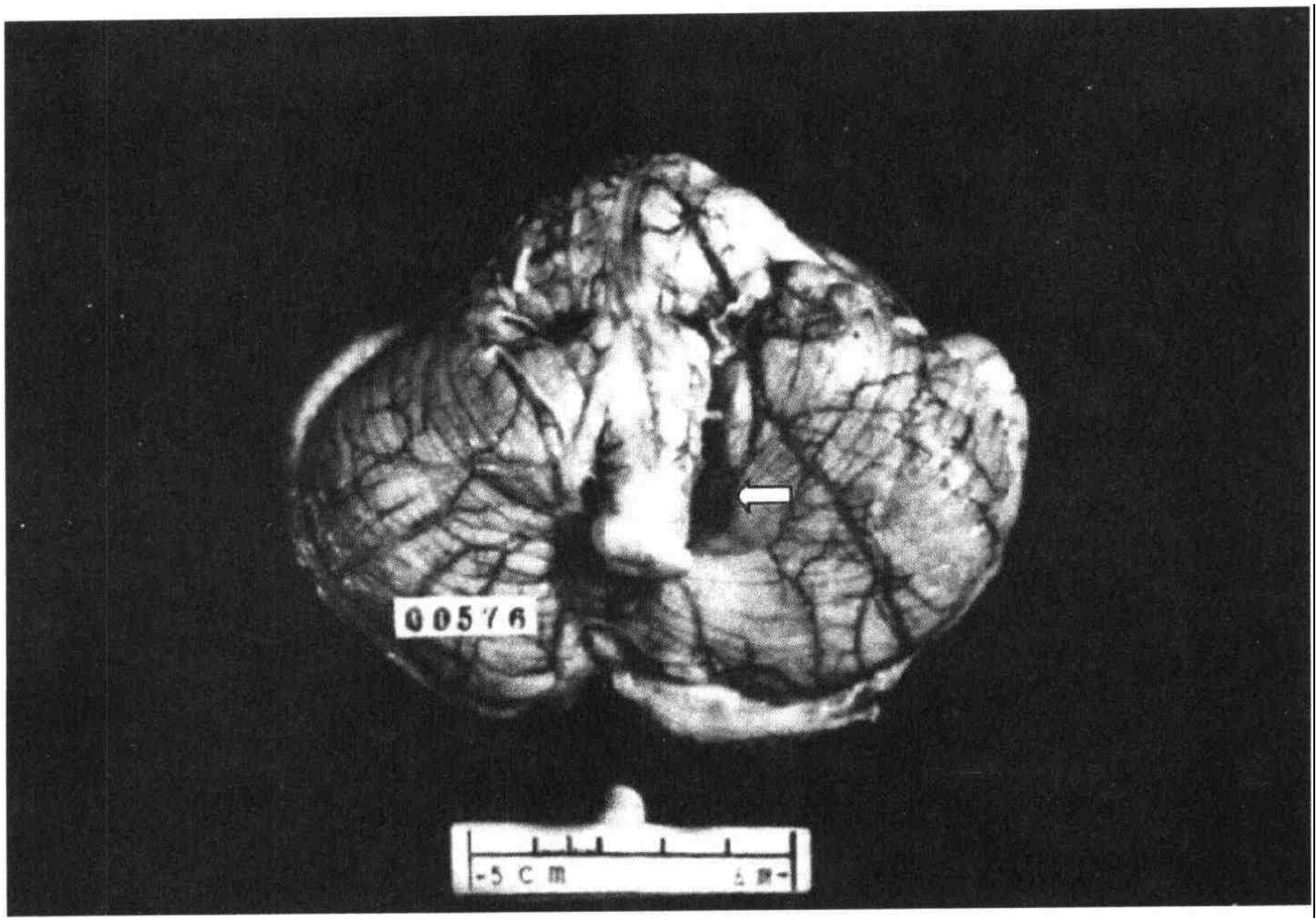


图 8-1 示左小脑与延髓之间因小脑下后静脉属支附近血管瘤出血形成的结节（箭头）

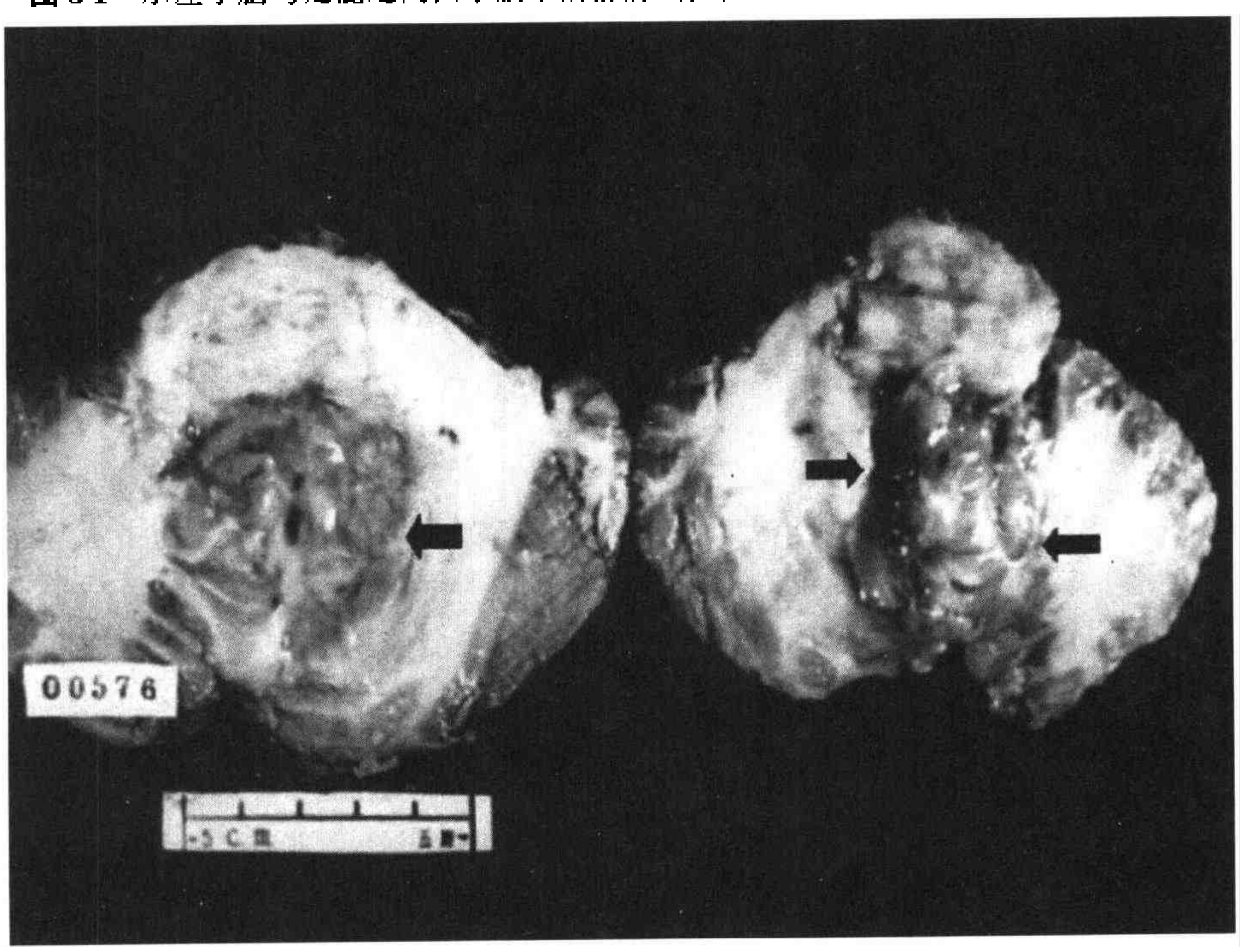


图 8-2 小脑切面显示左半球之液化性坏死灶（箭头所指区域内）

延髓：中上份之切片大部分神经核的神经细胞坏死，小血管显著充血，在延髓中份的切片上，薄束核与楔束核之间有一小静脉新鲜出血，在同一切片其他血管均有显著充血。

病理诊断 ①左侧小脑血管瘤并出血；②主动脉粥样硬化及小动脉硬化。

讨论 综合尸检所见，小脑及延髓的改变，可以解释临床的症状。推测病变过程发展如下：先有小脑左下后静脉属支的小出血，这一出血随时间进展发生机化，并在患者临死前再一次发生出血。按这一小出血的位置来说，恰在左侧小脑下后动脉内侧之旁，由于小量出血的压迫及对动脉壁内的血管运动神经的刺激，以致该动脉发生痉挛，造成小脑左半球软化，同时供血延髓的该动脉外侧支也受到同样的影响，因而引起延髓的神经细胞坏死，并成为本例的直接死亡原因。对于患者头晕症状持续4个月之久，考虑和血管瘤导致小脑及脑干血液循环障碍有密切关系，而和血压及动脉硬化关系较小。

（本例尸检资料及讨论由山东大学医学院病理解剖学教研组刘景琴教授提供及撰写）

第五节 疼痛和麻木

麻木属于感觉异常，感觉异常为没有外界特殊刺激而发生的自发性感觉，如麻木感、灼痛、灼热感、针刺感、蚁走感、束紧感、发痒、发凉等，其中以麻木感多见。感觉异常常发生在周围神经损害，包括神经干、神经丛和神经根部的损害，脊髓和脑部损害也可出现。而疼痛则常因外周神经受到病变激惹而引起。由于周围神经特别是四肢的周围神经含有自主神经纤维，主要是交感神经纤维，他们司血管舒缩等功能，损害后可引起肢端血管舒缩功能障碍，从而导致麻木和疼痛等感觉。一般认为上肢的正中神经和下肢的胫神经中富含交感神经纤维，当该神经发生不全损害时，少数患者可出现典型的灼性神经痛。一侧丘脑损害，除发生对侧偏身感觉缺失或感觉过度外，可出现自发性疼痛。本节涉及的疼痛和麻木，以四肢和躯干部位为主，多器质性病变引起；而感觉过敏多由功能性病变引起。

周围神经损害可呈单发性或多发性，单神经受损常见于外伤或麻风，多发性末梢神经损害，如多发性神经病，常见于糖尿病以及铅、砷、异烟肼、呋喃类药物中毒等病因，急性多发性神经根神经炎，损害主要在脊神经前根及脑神经的运动根、脊神经后根，脊神经节及周围神经也可受累，该病属周围神经脱髓鞘性病变，常有四肢远端麻木感，而客观检查并无感觉缺失。

与周围神经有关的一些末梢血管机能障碍并不少见，如肢端发绀症、雷诺氏病及肢端感觉异常症，其肢端麻木及疼痛多在寒冷时加重，而红斑性肢痛症则在温热环境下加剧；肢端发绀症常见的病因为冷凝集素血症及冷球蛋白血症；间歇性跛行常见于老年周围血管有严重的动脉硬化；不安腿综合征属周围神经损害，与下肢交感神经功能障碍有关。

另外，坐骨神经炎、肋间神经炎、带状疱疹、神经纤维瘤、VitB1缺乏、甲状腺机能低下、外伤、结节性动脉炎等均可引起周围神经病变，产生疼痛和麻木。

表现为疼痛的臂丛或腰骶丛神经炎，有人认为和病毒感染有关，但受寒和疲劳为主要诱因。胸出口综合征可因颈肋、第1肋骨或锁骨先天异常、前或中斜角肌纤维组织炎、或外伤发生痉挛，使第1肋骨抬高，缩小了锁骨与第1肋骨间的狭窄部位，是通过该部位的

臂从神经和锁骨下动脉受挤压，因而产生疼痛等症状。

神经球瘤常位于上肢指端，有触痛或自发性疼痛，常在指端有数个大小不等的小球瘤。肿瘤的非转移性神经损害，也可表现为多发性周围神经病，其脑脊液有蛋白细胞分离现象，这点酷似急性多发性神经根炎。

早期亚急性脊髓联合变性，常为双手发麻或发紧，可能为后根神经节损害所致。神经根型或脊髓型颈椎病，早期也可为肢体麻木或疼痛。脊髓前动脉闭塞、脊髓痨、急性脊髓炎、脊髓的原发性和转移性肿瘤、骨折及放射病引起脊髓病变，可出现肢体麻木或疼痛。脊髓空洞症晚期可出现沿神经干的放射性疼痛，可能和空洞激惹后角或后根有关。脑部病变多出现偏身麻木，丘脑损害时常呈偏身自发性疼痛，均以血管性病变较为常见。

疼痛和麻木常对疾病的诊断有重要意义，如四肢有对称性末梢型感觉障碍，同时有下运动神经元瘫痪者，常见于多发性神经病，此时宜进一步查明病因。四肢末端感觉异常或疼痛，指或趾端有发绀，且无瘫痪者，应考虑末梢血管机能障碍，此与四肢周围神经中的交感神经损害有关，如肢端感觉异常症、肢端发绀症或红斑性肢痛症等。马尾神经根炎常由一侧下肢，发展为两下肢受累，主要为下肢疼痛或麻木，如出现大、小便失禁，会阴部及马鞍区感觉缺失，则提示马尾与圆锥同时受损，此时应考虑原发或转移性肿瘤、正中型上腰椎间盘脱出或脊蛛网膜炎所致。脊髓受损，常伴以感觉缺失平面，在受损脊髓的上界皮肤或肢体，病程早期如有麻木或疼痛，常为髓外肿瘤激惹神经根所致；如有剧痒，且病程中发生过症状缓解及复发，应注意多发性硬化的可能性。坐骨神经痛，除直腿抬高征呈阳性外，踝反射多降低或消失。如系炎性病变，沿坐骨神经的臀、股、腘及腓点均有压痛，如因腰椎间盘所致，则弓弦试验阳性。胸出口综合征者，前斜角肌试验（Adson 试验）阳性，表现为桡动脉搏动减弱或消失。腕管综合征时，在掌侧腕横韧带近侧缘处加压，引起患侧指掌刺痛，称腕管征阳性。

（李　伟）

第六节　持续性植物状态

持续性植物状态（persistent vegetative state，PVS）是 Jennett 和 Plum 首先于 1972 年提出的，意指人严重脑损伤经过一段时间后仍缺乏意识活动，丧失语言，而仅保留无意识的姿态调整和运动功能的状态。美国多学科 PVS 专项研究联合会（The Multi - society Task Forceon PVS）于 1994 年发表了《Medical Aspects of the Persistent Vegetative State》的报告，对 PVS 的研究现状进行了相当全面的概括。近来由于社会人口老龄化，医学诊疗水平的发展，使各种内外科疾病抢救成功率提高，患者得以长期生存，其中一部分患者进入 PVS。据 Higarhi 等估计 PVS 的年发病率为 25/10 万，Sazbon 等估计脑外伤引起 PVS 的患病率为 4/100 万。在美国每年约有 10 000 至 25 000 成人和 400 ~ 1 000 儿童存活在 PVS，在英国脑外伤引起的 PVS 约有 1 000 名患者。由于 PVS 患者的增多，他们在医学、法律和伦理学上所涉及的问题日益突出。

一、定　义

植物状态（vegetative state）是指机体能生存和发展，但无意识和思维，缺乏对自身和

周围环境的感知能力的生存状态。患者有睡眠觉醒周期，部分或全部保存下丘脑和脑干功能，但是缺乏任何适应性反应，缺乏任何接受和反映信息的功能性思维。植物状态可以是暂时的，也可以呈持续性植物状态（PVS）。有人认为植物状态超过1个月、或1年者称PVS，但一般认为必须>1年方可诊断PVS。一般认为脑创伤后进入PVS 1年以上者，其恢复感知的可能性约为16%。即使恢复，通常成为严重的残疾状态。所以目前认为脑外伤导致持续植物状态至1年，非创伤性的脑损害导致持续植物状态至少3个月，可认为是永久植物状态。但是必须强调以时间期限来判断是否进入永久植物状态的方法仅是统计学上有意义的概念，对于个别的特定患者，PVS 1年后，恢复感知的病例也常见报道。Cohen Almagor（1997）报道脑创伤的患者，2年植物状态后恢复某些认知能力，因此他主张对50岁以下的患者在2年内不能停止治疗。用功能影像学、神经电生理等方法，判断从持续进入永久性植物状态的可能性还有待进一步研究。

二、病因

PVS的原因大致可分为3类。

（一）急性损伤

这是PVS的最常见原因。创伤最为常见，包括交通事故、枪伤及产伤等。非创伤性损伤包括各种原因引起的缺氧缺血性脑病，如心跳呼吸骤停、窒息、绞死、溺水等；严重持续性低血压发作，脑血管意外，如脑出血、脑梗死、蛛网膜下腔出血等；此外还有中枢神经系统的感染、肿瘤、中毒等。

（二）变性及代谢性疾病

Alzheimer病、多发性脑梗死、痴呆、Pick病、Creuzfeldt - Jakob病、Parkinson病、Huntington病是成人中常见的病因。在儿童常见于神经节脂质沉积病，肾上腺白质营养不良、线粒体脑病、灰质变性等疾病。

（三）发育畸形

包括无脑畸形、先天性脑积水、小头畸形、脑膨出等。

三、病理

PVS患者的病理改变常因人而异，脑部损害到死亡之间的时间不同，可以影响病理改变的性质和严重程度，患者的原发病也可以影响检查结果。但是无论是外伤或非外伤性脑部损伤所致的PVS，其病理改变大致有两种。

（一）慢性皮质层样坏死

这一类型改变，主要见于缺血缺氧性脑病。Dougherty报道10例尸检资料，镜下可见新皮质层样坏死7例，多灶性梗死2例，栓塞性梗死1例，神经元脱失及胶质增生1例。新皮质损害以枕叶最为明显，此外海马、纹状体、丘脑、小脑大多有神经元丧失及胶质增生。在10例中9例脑干均正常，仅1例有四叠体梗死。

（二）弥漫性轴突损害

此种异常见于急性颅脑损伤，是由于广泛皮层下轴突损害中断了大脑皮层与脑的其他部位的联系，有时弥漫性轴突损害可伴有原发性或继发性脑干损伤。个别报道下丘脑也可有严重损害。

（三）丘脑坏死

有时是最显著的表现。1994年Kinney报道持续植物状态患者的脑病理检查发现，丘脑是最主要的病变所在，认为丘脑对意识和感知是非常主要的，而对觉醒的意义则属次要。1997年Reinder报道植物状态可能与尾状核灰质的损害有关，并认为除弥漫性损害，某些局灶性缺血改变也非常重要。

四、临床表现

患者貌似清醒，眨眼自如，瞪目凝视或无目的的转动眼球，但无任何意识活动，缺乏知觉、思维、情感、意志等活动，无任何自发语言及有目的的四肢活动，对言语、周围环境及事物缺乏有意识性的反应，不言不语。皮层下无意识活动，如咀嚼、吞咽反射、瞳孔对光反射、角膜反射、睫毛反射、咳嗽反射均存在，对于疼痛或有害刺激可出现痛苦表情或逃避反应，但通常无定位反应。可有无意识的哭叫。有不规则的睡眠－醒觉周期。视觉反射可以有一定程度的保留。可出现吸吮和强握等原始反射，双侧病理反射阳性，患者的心跳、呼吸、血压和体温都正常，但大小便失禁。

五、实验室检查

（一）脑电图

PVS的脑电图（EEG）改变及其诊断价值各家意见不　。早期Jennett等认为PVS的初期应是等电位脑电图，持续数日后出现明显的电活动，甚至出现α节律。以后又有一些学者认为PVS的EEG改变是静息电位或等电位EEG。但多数认为绝大部分PVS患者的脑电图显示广泛弥漫性多形性δ和θ波，而且当由清醒进入睡眠时常伴有背景活动的去同步化。有10%的患者在晚期出现正常脑电图，PVS时很少有典型的癫痫样活动。随着临床症状的好转，EEG中的δ和θ波相应减少，重新出现α节律。

（二）诱发电位

体感诱发电位（SEP）是PVS最敏感和最可靠的检查方法。Hanosita指出SEP的主要表现是N13～N20的中枢传导时间（CCT）延长和N20波幅降低。Zegerl等还认为发病后1周双侧体感诱发电位消失是意识不能恢复的重要指标。Tsao等报告1例溺水所至PVS儿童SEP正常，最后意识完全恢复，说明SEP正常者预后可能良好。

（三）影像学检查

CT和磁共振影像（MRI）只能证明大脑灰质和白质有弥散性多灶性病变。Chu报道6例缺氧性脑病的PVS（4个月～3年）的早期和晚期CT改变，早期CT除一般脑水肿外无特殊改变，晚期表现大脑皮层或交界区梗死（5例）、基底节区低密度灶（4例）、大脑后动脉区梗死（3例）。当存活时间超过8个月，则出现明显脑室扩大，而且与皮质萎缩不相称，随着时间延长，脑室扩大往往越来越大，脑组织进行性萎缩。1997年De Jong报道，PET检查听母亲讲故事的患者，发现其扣带回的头部、右侧颞中回和运动前皮层的脑血流量增加，比对照组（非语言的声刺激）要高，提示即使诊断准确的植物状态，也不说明其皮层是静息的。有一份报告表明植物状态的患者可能存在某些“隐含”的识别能力，但感觉刺激的皮层反应是否提示从植物状态恢复还有待进一步研究。

六、诊断与鉴别诊断

（一）诊断标准

关于PVS的诊断标准，众说纷纭，国际上见诸报道的已不下10种之多。

美国伦理和神经病学协会（1993）的诊断标准为：①丧失对自身或环境的感知，可有反射性或自发睁眼；②患者不能与医生对话或书写交流，患者对言语没有情绪反应。可能偶然发生视线追踪，通常不随刺激目标转移；③不能说单词或说话；④可发生微笑、皱眉或叫喊，但与外界刺激无关；⑤存在睡眠-觉醒周期；⑥存在吮吸、咀嚼、吞咽等原始反射，瞳孔对光反射、心眼反射、握持和腱反射可能存在；⑦不能学会或模仿任何动作，但对有害刺激可有屈曲活动；⑧血压调节、心跳和呼吸功能仍然存在，但有大小便失禁。

我国于1996年在南京制定了PVS的临床诊断标准（暂定）。这些标准是：①认知功能丧失，无意识活动，不能执行指令；②保持自主呼吸和血压；③有睡眠-觉醒周期；④不能理解或表达语言；⑤自动睁眼或刺激下睁眼；⑥可有无目的性眼球跟踪运动；⑦丘脑下部及脑干功能基本保存。如果以上症状在脑损伤后持续1个月以上，即可定为PVS。

尽管有这些标准，对PVS患者进行准确的诊断仍很困难，因为昏迷与植物状态可以在同一患者身上发生相互转换。临床常有病例在昏迷好转之际表现出植物状态，而具有短期植物状态的患者，在病情发展转向恶化时，又发生深度昏迷。因此，一些临床学者建议将永久性植物状态（permanent vegetative state）和PVS区别开来。此外，太田富雄等人又提出过渡性植物综合征（transient vegetative syndrome）及不完全植物综合征（incomplete vegetative syndrome）等概念，用以和PVS相区别。前者是指那些对外界语言刺激已经具有某些反应（如点头）或是对语言指令具有某种执行能力以及能够发出单音节的患者；而后者则包括那些能够表现出某些情感反应以及具有眼跟踪意向的患者。很明显，这两类患者虽然也具有PVS的某些症状，但严格地说他们不属于典型的PVS，他们的一些症状可能是病情转化过程中出现的暂时表现。因而在我国诊断PVS暂定标准中提出：植物状态必须持续1个月以上方能诊断为PVS。这种考虑是周全的和必要的，它有利于澄清目前国内临床诊断中常见的混乱。特别需要指出的是，一些有意识但视觉和听觉受到严重损伤的患者也容易被误诊为PVS患者。据Andrew等（1996）的报道，误诊率竟高达37%~40%之多。

持续植物状态的概念和临床表现明确，但目前普遍存在误诊的情况，甚至有经验的神经科专家也会发生。Tresch等检查62例被其他医疗机构诊断为PVS的患者，有11例存在对环境和自身的感知能力。Childs等报道49例外院诊断为PVS的病例，入院后37%的患者被发现存在感知能力，不符合持续植物状态。Andrews等报道40例其他医院诊断为PVS的患者中有16例（40%）存在感知能力，经治疗后11例能恢复定位、定向和认知功能。植物状态的诊断可影响患者的治疗和护理，给社会、家庭带来巨大的影响，在法律、道德上有重要的意义。它直接关系到临床治疗效果的评价，并对研究科学有效的治疗方法有关键的作用，所以医生必须高度认识误诊的严重性，及产生误诊的因素。分析误诊的原因可能有以下几个方面：①对植物状态的定义概念不清，其中主要是与昏迷相混淆；②观察条件不理想；对病情观察不细致，特别是没有参考密切接触患者的人的意见，如家庭成员等；③观察运动和感觉障碍患者存在困难等。许多作者提出了诊断植物状态时的重要建议：在评价有肢体严重残疾的脑损伤患者时需要检查技巧、时间和反复观察；在误诊患者

中许多是失明或视力严重受损，所以缺乏眨眼和视线追踪是不可靠的表现；早期观察可被患者用于交流的任何活动，并定期随访；确定严重和复杂神经功能障碍患者的感知能力，需要有经验的治疗小组参加。

（二）鉴别诊断

1. 闭锁综合征 Nordgren 于 1971 年报道由于双侧脑桥基底部病变，脑干腹侧的皮质核束和皮质脊髓束受损，而导致的缄默和四肢瘫痪，看起来很像昏迷，但实际上意识完全清楚，患者能用睁闭眼对问话做出回答。

2. 昏迷 是一种持续的、深度的病理性意识障碍，其特征是两眼闭合，不能唤醒。它与 PVS 的区别在于后者能醒觉而无认知，而昏迷者既不能唤醒，又无认知。

3. 脑死亡 脑死亡是脑的全部（特别是脑干）功能的持久且不可逆地丧失，特征是深度昏迷，且无自主呼吸，必须用呼吸机维持，脑干反射全部丧失。

七、治 疗

目前对 PVS 尚缺乏有效治疗方法，主要是针对病因治疗。为保持病情稳定，促进大脑功能恢复，同时做一些非特异性治疗，如维持呼吸循环功能；保证水、电解质平衡；保证充分的营养；使用脑代谢促进药物（如脑活素、胞二磷胆碱、ATP、细胞色素 C 等）；声、光、电刺激；高压氧仓及脑室分流术。Haig 等报道了 1 例外伤性 PVS，病程 6 个月，用 Sinemet 治疗后意识恢复。日本 Tsubokawa 等采用电刺激中脑网状结构及非特异性核团连续 6 个月以上，结果 8 例中有 3 例意识恢复。PVS 的患者的生命已稳定，只要照料适当，大部分的患者会继续生存下去，临床上不乏存活 10～20 年的病例。但如果经过长达 12 个月以上的观察，而病况无好转，清醒的机会便微乎其微。而花费在每个患者的费用则相当惊人。根据美国的统计，每个住院的 PVS 患者在头 3 个月的费用约为 149 200 美元，在一般诊所每天需 302 至 500 美元（每年为 126 000～180 000 美元），在家庭中治疗的 PVS 儿童，第一年费用约为 97 000 美元。基于这一情况，美国总统的医学生物学和行为研究的伦理问题研究会（1983）、美国神经病学会（1989）和美国医学会（1990）等机构宣称，只要患者的家属和患者生前要求，可以终止各种形式的治疗，包括输液及营养。

目前大多数人已经认同：意识是生命活动的前提，不能用药物或仪器永久地维持“植物人”的生存。社会和家属对 PVS 患者的感情和经济花费也不可能维持“活死人”。一般认为在法律允许的前提下，确切诊断持续植物状态 1 年以上，其恢复的可能性已经很小，撤退治疗是较合理的方法。1997 年 R.Hoffenberg 等提出讨论永久植物状态患者的器官能否用于移植的问题，引起了激烈的讨论。由于这涉及广泛的领域：如医学上对意识和觉醒机制基础的认识；在社会、伦理和法律上对死亡等根本问题的看法等，所以还有待于进一步的研究和探讨。

八、预 后

PVS 的预后包括两个方面：即意识的恢复和功能的恢复，病因不同其预后也不一样。

（一）急性创伤性

文献报道的 434 例严重头部外伤后的成年 PVS 患者在伤后 3 个月时 33%恢复意识，6 个月时增加至 46%，12 个月达 52%，12 个月后仅 7 例恢复。434 例成人 PVS1 年后按照

Glasgow结局量表统计，33%死亡，15%仍处于PVS，28%严重残废，37%轻度残废，仅7%恢复良好，在7%中半数是在伤后3个月开始好转的，其余均在6个月后恢复，无1例在12个月以后恢复。儿童PVS的功能恢复与成人相似。

（二）急性非创伤性损伤

非创伤性的预后较创伤性差。169例非创伤性损伤3个月后，仅11%恢复意识，1年后也只有15%，而且这些恢复意识的患者功能恢复极差，儿童的预后与成人大致相似。变性及代谢性疾病和发育畸形所致的PVS均不可能恢复。

总的看来，40岁以下的PVS患者相对恢复较好，创伤性的预后比非创伤性好。无论是成人或儿童在创伤后12个月和非创伤性损伤3个月以后恢复的可能性极少，也就是说，已成为永久性植物状态。当然，文献中也有长期PVS在数年后恢复意识的报道，但是真正得到证实的仅5例，其PVS持续的时间分别为8、7、22、30、36个月。PVS患者存活2~5年，存活10年以上者极为罕见。创伤性损伤的成年PVS患者，33%在3年内死亡，而非创伤性损伤中53%在1年内死亡，儿童则分别为9%和22%。另一组报道110例，3年及5年的死亡率分别为65%和73%，90%的患者在10年内死亡，71例死亡患者的存活时间平均为38.4个月，婴儿和儿童PVS的存活时间为4.1±0.7年。少数报道PVS患者的存活时间可达15年，有3例分别存活了17、37、41年，能够存活15年以上的机率为1/(15 000~75 000)。根据163例PVS的统计，死亡原因有肺部或泌尿系感染等（52%）、全身衰竭（30%）、不明原因的猝死（9%）、呼吸衰竭（6%），其他原因还有卒中或肿瘤等（3%）。

（徐广润）

第七节 昏 迷

一、昏迷的概念

昏迷（coma）是最严重的意识障碍，即持续性意识完全丧失；也是脑功能衰竭的主要表现之一。所谓“意识”（consciouness）是由拉丁文con和sciens组合而成，它具有理解和觉察的双重意思。

在临床上，当把“昏迷”一词的概念看成为意识存在的反义语，即意识丧失（unconsciousness）时，正如Plum和Posner所描述：昏迷是处于对外界刺激无反应状态，而且不能被唤醒去认识自己或周围环境。由此可知，单纯的意识内容丧失并不表示意识丧失。因为意识丧失的涵义既包括“意识内容”的确丧失，又包括“觉醒状态”的丧失。所以，简单而又准确地说，昏迷是觉醒状态与意识内容以及躯体运动均完全丧失的一种极严重的意识障碍，对强烈的疼痛刺激也不能觉醒。

二、昏迷的发生机制

意识是指人们对自身和周围环境的感知状态，可通过言语及行动来表达。意识障碍系指人们对自身和环境的感知发生障碍，或人们赖以感知环境的精神活动发生障碍的一种状态。意识的内容包括“觉醒状态”及“意识内容与行为”。觉醒状态有赖于所谓“开关”系统一脑干网状结构上行激活系统的完整，意识内容与行为有赖于大脑皮质的高级神经活

动的完整。当脑干网状结构上行激活系统抑制或两侧大脑皮质广泛性损害时，使觉醒状态减弱，意识内容减少或改变，即可造成意识障碍。

颅内病变可直接或间接损害大脑皮质及网状结构上行激活系统，如大脑广泛急性炎症、幕上占位性病变造成钩回疝压迫脑干和脑干出血等，均可造成严重意识障碍。

颅外疾病主要通过影响神经递质和脑的能量代谢而影响意识。例如：颅外病变所引起的缺血缺氧，可致脑水肿、脑疝形成，或使兴奋性神经介质去甲肾上腺素合成减少或停止，均可间接影响脑干网状结构上行激活系统或大脑皮质；肝脏疾病时的肝功能不全，代谢过程中的苯乙胺和酪胺不能完全被解毒，形成假介质（去甲新福林、苯乙醇胺），取代了去甲肾上腺素（竞争性抑制），从而发生肝昏迷；各种酸中毒情况下，突触后膜敏感性极度降低，亦可致不同程度的意识障碍；低血糖时由于脑部能量供应降低及干扰了能量代谢，可致低血糖性昏迷等。

三、昏迷病因及分类

在对昏迷的病因进行分类的问题上，国内外学派很多，其中比较著名的分类有下列三种。

（一）Adams 的昏迷病因分类

本分类主要根据有无脑局灶症状、脑膜刺激征和脑脊液改变，将昏迷的病因分为三大类。它由 Adams（1977）所提倡使用。此种分类能较客观地对昏迷的病因做出鉴别诊断，适宜于有一定临床经验的医生使用。

Ⅰ. 无局灶症状和脑脊液改变

1. 中毒：如酒精、巴比妥、鸦片等

2. 代谢障碍：糖尿病酸中毒、尿毒症、阿狄森病危象、肝昏迷、低血糖、脑缺氧、肺性脑病等

3. 严重感染：肺炎、伤寒、疟疾、华弗氏综合征等

4. 循环休克

5. 癫痫

6. 高血压病及子痫

7. 高温及低温

8. 脑震荡

Ⅱ. 有脑膜刺激征、脑脊液血性或白细胞增多，常无局灶性症状

1. 蛛网膜下腔出血

2. 急性脑膜炎

3. 某些病毒性脑炎

Ⅲ. 有局灶症状，伴或不伴脑脊液改变

1. 脑出血

2. 脑梗死

3. 脑脓肿

4. 硬膜下或硬膜外血肿、脑挫伤

5. 脑肿瘤

6. 其他：颅内静脉炎、某些病毒性脑炎、播散性或疫苗接种后脑炎

（二）Plum 学派的分类

Plum 学派（1979）对昏迷病因的分类，是应用最广的一种分类方法。他们根据瞳孔改变、眼球运动、呼吸型式、运动功能等脑功能的床旁监测，从神经定位诊断的观点出发，将昏迷的病因归纳为三类：

Ⅰ. 幕上肿块性病变

1. 脑出血
2. 脑梗死
3. 硬膜下血肿
4. 硬膜外血肿
5. 脑肿瘤
6. 脑脓肿
7. 脑寄生虫病

Ⅱ. 幕下肿块或破坏性病变

1. 小脑或脑桥出血
2. 脑干梗死
3. 小脑脓肿
4. 小脑或脑干肿瘤

Ⅲ. 弥漫性及代谢性病因所致

1. 颅内弥漫性病变

(1) 颅内感染（脑炎、脑膜炎）
(2) 广泛性脑挫伤
(3) 蛛网膜下腔出血
(4) 高血压脑病
(5) 癫痫

2. 代谢性脑病

(1) 缺氧或缺血
(2) 低血糖
(3) 辅酶缺乏
(4) 内源性脏器功能衰竭
(5) 外源性中毒
(6) 内分泌病
(7) 体温调节障碍

（三）国内四川医学院于 1980 年提出的昏迷分类

将昏迷分为全身性疾病和颅内病变两大类。

Ⅰ. 颅内疾病

1. 局限性病变

(1) 脑血管病：脑出血、脑梗死、短暂性脑缺血发作等；
(2) 颅内占位性病变：原发性或转移性颅内肿瘤、脑脓肿、脑肉芽肿、脑寄生虫囊肿

等；

(3) 颅脑外伤：脑挫裂伤、颅内血肿等。

2. 脑弥漫性病变

(1) 颅内感染性疾病：各种脑炎、脑膜炎、蛛网膜炎、室管膜炎、颅内静脉窦感染等；

(2) 弥漫性颅脑损伤；

(3) 蛛网膜下腔出血；

(4) 脑水肿；

(5) 脑变性及脱髓鞘性病变；

(6) 癫痫发作。

Ⅱ. 颅外疾病（全身性疾病）

1. 急性感染性疾病 各种败血症、感染中毒性脑病等。

2. 内分泌与代谢性疾病（内源性中毒） 如肝性脑病、肾性脑病、肺性脑病、糖尿病性昏迷、黏液水肿性昏迷、垂体危象、甲状腺危象、肾上腺皮质功能减退性昏迷、乳酸酸中毒等。

3. 外源性中毒 包括工业毒物、药物、农药、植物或动物类中毒等。

4. 缺乏正常代谢物质

(1) 缺氧（脑血流正常） 血氧分压正常而含氧量降低者有一氧化碳中毒、严重贫血及变性血红蛋白血症等；血氧分压及含氧量降低者有肺部疾病、窒息及高山病等。

(2) 缺血（脑血流量降低） 见于心输出量减少的各种心律失常、心力衰竭、心脏停搏、心肌梗死；脑血管阻力增加的高血压脑病、高黏血症；血压降低各种休克等。

(3) 低血糖 如胰岛素瘤、严重肝脏疾病、胃切除术后、胰岛素注射过量及饥饿等。

5. 水、电解质平衡紊乱 如高渗性昏迷、低渗性昏迷、酸中毒、碱中毒、高钠血症、低钠血症、低钾血症等。

6. 物理性损害 如日射病、热射病、电击伤、溺水等。

四、意识障碍的诊断

意识障碍的诊断较为复杂，临床上可按如下步骤进行。

（一）确定是否有意识障碍

通过详询病史及临床检查，意识障碍的判断多无困难。但在诊断中应注意与一些特殊的精神、意识状态相鉴别。

（二）假性昏迷

假性昏迷（pseudocoma）是意识并非真正丧失，但不能表达和反应的一种精神状态。本类疾病在解剖上维持正常意识的神经结构并无受损，意识内容（心理活动）及觉醒状态存在，但临床上貌似昏迷，故称为假性昏迷。常见的有以下三种：

1. 癔病性不反应状态 为癔病的一种类型。临床上青年女性较男性多见，发病前常有明显的精神因素，以往可有类似发作史。临床表现为突然发生卧床不起或倒在地上，双目紧闭，呼之不应，呼吸增快、屏气或正常，肢体松软或强直，甚至疼痛刺激也毫无反应，类似昏迷状态。有以下几点可与昏迷鉴别：①患者常伴有眼睑眨动，对突然较强的刺

激可有瞬目反应甚至开眼反应；②感觉障碍与神经分布区域不符；③脑干反射如瞳孔对光反射等存在，亦无病理反射；④脑电图呈觉醒反应；⑤暗示治疗可恢复常态。

2. 木僵状态 某些重症精神疾病，由于较深的精神运动抑制，可引起一种木僵状态。临床表现为僵住不动、缄默无语、不食不喝，对外界任何刺激不能引起反应或躲避，持续甚久而貌似昏迷。当患者脱离木僵后，能回忆并叙述其经过，故可证明其意识并未丧失。木僵状态有下列特点与昏迷不同：①开眼存在；②可伴有蜡样屈曲、违拗等症状；③夜间人静时可稍有活动或自进饮食；④脑干反射存在；⑤脑电图及颅脑 CT 或 MRI 正常。

3. 闭锁综合征 闭锁综合征（locked - in syndrome）是 Plum 和 Posner（1965）首先使用的名称。是由于脑桥腹侧的双侧皮质脊髓束和支配第 V 脑神经以下的皮质核束受损所致。临床上主要表现为四肢及脑桥以下脑神经均瘫痪，仅能以眼球上下运动示意与周围环境建立联系，因大脑半球及脑干被盖部的网状激活系统无损害，故意识保持清醒，但因身体不能活动，不能言语，会被误认为昏迷，下列特点与昏迷有显著不同：①开眼反应存在；②第 V 脑神经以上的脑干反射存在，如垂直性眼球运动、瞳孔对光反射及睫脊反射存在；③脑电图多数正常。

4. 发作性睡病 是一种不可抗拒的病理性睡眠。常在正常人不易入睡的场合下，如行走、骑车、工作、进食等情况下入睡，持续数分至数时，可被唤醒，多伴有睡眠瘫痪、入睡幻觉及猝倒发作。

（三）醒状昏迷

醒状昏迷（coma vigil）是“觉醒状态”存在、“意识内容”丧失的一种特殊的意识障碍。临床上表现为语言和运动反应严重丧失，类似昏迷。主要是大脑皮质功能或皮质下某些功能的丧失，而皮质下的大多数功能和延髓的自主神经功能保存或业已恢复，因此与昏迷有不同。醒状昏迷可见于以下三种不同病症：

1. 去皮质综合征（apallic syndrome） 出现于缺氧性脑病，其次为皮质损害较广泛的脑血管病及外伤。在其恢复过程中皮质下中枢及脑干因受损较轻而无恢复，大脑皮质受损重而仍处于抑制状态。患者能无意识地睁眼闭眼，眼球能活动，瞳孔对光反射、角膜反射恢复，四肢肌张力增高，病理反射阳性。吸吮反射、强握反射、紧张性颈反射可出现，甚至喂食也可引起无意识的吞咽，但无自发动作，对外界刺激不能产生有意识的反应，大小便失禁，存在觉醒与睡眠周期。身体姿势为上肢屈曲，下肢伸直，称去皮质强直。与去大脑强直（decerebrate rigidity）的区别为后者四肢均伸性强直。

2. 无动性缄默症（akinetic mutism） 较少见，是 Cairns 于 1941 年首先提出的一种意识障碍。可由于丘脑下部 - 前额叶的多巴胺通路受损，使双侧前额叶得不到多巴胺能神经元的兴奋冲动而引起。但临床上以间脑中央部或中脑的不完全性损害，使正常的大脑皮质得不到足够的上行网状激活系统兴奋冲动所致者更为常见。患者能注视检查者及周围的人，貌似觉醒，但不能言语，不能活动。大小便失禁，肌肉松弛，无锥体束征。给予刺激也不能使其真正清醒。存在睡眠醒觉周期。

3. 持续性植物状态 指机体能生存和发展，但无意识和思维，缺乏对自身和周围环境的感知能力的生存状态。患者有睡眠觉醒周期，部分或全部保存下丘脑和脑干功能，但是缺乏任何适应性反应，缺乏任何接受和反映信息的功能性思维。患者貌似清醒，眨眼自如，瞪目凝视或无目地的转动眼球，但无任何意识活动，缺乏知觉、思维、情感、意志等

活动，无任何自发语言及有目的的四肢活动，对言语、周围环境及事物缺乏有意识性的反应，不言不语。皮层下无意识活动，如咀嚼反射、吞咽反射、瞳孔对光反射、角膜反射、睫毛反射、咳嗽反射均存在，对于疼痛或有害刺激可出现痛苦表情或逃避反应，但通常无定位反应。可有无意识的哭叫。有不规则的睡眠-醒觉周期。视觉反射可以有一定程度的保留。可出现吸吮和强握等原始反射，双侧病理反射阳性，患者的心跳、呼吸、血压和体温都正常，但大小便失禁。它与昏迷的区别在于能醒觉而无认知，而昏迷者既不能唤醒，又无认知。

昏迷还应与晕厥、失语、某些药物反应、器质性木僵等其他病症相鉴别。

（四）确定意识障碍的程度或类型

意识障碍程度的分类各家未完全统一，常用的方法有：

1. 临床分类法　主要是给予言语和各种刺激，观察患者反应情况加以判断。如呼吸其姓名、推摇其肩臂、压迫眶上切迹、针刺皮肤、与之对话和嘱其执行有目的的动作等。按其深浅程度或特殊表现分为：

（1）嗜睡　是程度最浅的一种意识障碍，患者经常处于睡眠状态，给予较轻微的刺激即可被唤醒，醒后意识活动接近正常，但对周围环境的鉴别能力较差，反应迟钝，刺激停止又复入睡。

（2）昏睡（混蚀）　较嗜睡更深的意识障碍，表现为意识范围明显缩小，精神活动极迟钝，对较强刺激有反应。不易唤醒，醒时睁眼，但缺乏表情，对反复问话难作简单回答，回答时含混不清，常答非所问，各种反射活动存在。

（3）昏迷　意识活动丧失，对外界各种刺激或自身内部的需要不能感知。可有无意识的活动，任何刺激均不能被唤醒。按刺激反应及反射活动等可分三度：

浅昏迷：随意活动消失，对疼痛刺激有反应，各种生理反射（吞咽反射、咳嗽反射、角膜反射、瞳孔对光反应等）存在，体温、脉搏、呼吸多无明显改变，可伴谵妄或躁动。

深昏迷：随意活动完全消失，对各种刺激皆无反应，各种生理反射消失，可有呼吸不规则、血压下降、大小便失禁、全身肌肉松弛、去大脑强直等。

极度昏迷：又称脑死亡。患者处于濒死状态，无自主呼吸，各种反射消失，脑电图呈病理性电静息，脑功能丧失持续在24小时以上，排除了药物因素的影响。

（4）谵妄　系一种特殊类型意识障碍。在意识模糊的同时，伴有明显的精神运动兴奋，如躁动不安、喃喃自语、抗拒喊叫等。有丰富的视幻觉和错觉。夜间较重，多持续数日。见于感染中毒性脑病、颅脑外伤等。事后可部分回忆而有如梦境，或完全不能回忆。

2. Glasgow昏迷量表评估法　本法主要依据对睁眼、言语刺激的回答及命令动作的情况对意识障碍的程度进行评估的方法。其检查内容及评估法如表8-1。

表8-1　Glasgow评分表（适用于≥4岁患者）

分数	睁眼活动	运动功能	语言功能
6	正常	能听从指令活动	正常
5	正常	局部痛刺激有反应	语言切题
4	自动睁眼	正常回缩反应	语言不达意

（续表）

分数	睁眼活动	运动功能	语言功能
3	闻声后睁眼	屈曲性姿势	语言错乱
2	痛刺激后睁眼	伸直性姿势	发音含糊
1	从不睁眼	无运动反应	无语言

注：总分15分、最低3分。按得分多少，评定其意识障碍程度。13～14分为轻度障碍，9～12分为中度障碍，3～8分为重度障碍（多呈昏迷状态）。评估意识障碍程度的方法除Glasgow法外，还有许多方法，如日本太田倡用的3-3-9度（三类三级九度）法等。

小于4岁儿童，睁眼活动和运动功能评分同成人。语言评分如下：对声音有定向能力、微笑或能交谈为5分；哭闹但听从哄慰或不达意语言交谈为4分；哭闹时不能听从哄慰或呜咽声为3分；烦躁不安为2分；无语言为1分。

（五）确定意识障碍的病因

意识障碍的病因繁多，诊断有时比较困难，但只要注意详询病史及仔细检查多可获得正确诊断。通常具有神经系统定位体征或（和）脑膜刺激征者多为颅内疾病引起，反之，多为颅外全身性疾病引起。Plum和Posner（1979）将昏迷的原因分为颅内幕上结构损害、颅内幕下结构损害、代谢或弥漫性脑病三大病因。

1. 幕上结构损害　其昏迷主要由于双侧大脑半球的损害或一侧半球急性巨大损害后阻断与对侧大脑半球的功能联系。

脑部双侧半球弥漫性损害可见于脑炎、严重脑挫裂、变性和代谢性疾病。急性一侧半球的巨大损害见于外伤（硬脑膜外血肿、硬脑膜下血肿、脑内出血）、血管性疾病（大片脑梗死、脑出血）、感染（脓肿、肉芽肿）、肿瘤（原发性或转移性）。CT和MRI检查对一侧半球的损害有一定参考价值，但不完全能定性。

幕上一侧病变，不断增大可造成小脑幕疝，产生意识障碍。瞳孔、呼吸、头眼反射，四肢张力和反射的变化。小脑幕疝可分为两个型，中央型和偏侧的沟回疝型。中央型首先出现双侧间脑功能紊乱，然后是脑干功能障碍。依次分为5个期：①间脑早期：意识障碍很轻仅为嗜睡或对各种反应迟钝、呼吸正常、各种眼部反射正常（瞳孔反射、睫状脊髓反应、头眼反射即玩具眼征）。压眶时上肢有防御动作。可有偏瘫、偏瘫侧巴宾斯基征明显阳性，健侧肢体偶尔也有巴宾斯基征阳性；②间脑晚期：浅昏迷、不规则呼吸、各种眼部反射正常。压眶无防御动作，而出现去大脑强直；③中脑-脑桥上部损害期：当脑疝更严重时出现此期，表现为深昏迷、过度换气、各种眼部反射有异常（瞳孔扩大、固定于中位、头眼反射运动迟钝）、压眶时出现去大脑强直；④脑桥下部-延髓上部损害期：深昏迷、呼吸虽平稳正常但略快（40次/分以上），而且浅反射、头眼反射消失，压眶无明显反应，腱反射消失；⑤延髓终末期：深昏迷，血压、呼吸、脉搏下降或变慢，濒临死亡前期。

钩回疝依其逐渐严重程度分为五期：一期：患者嗜睡，一侧动眼神经受压后有该侧瞳孔散大，光反应迟钝，呼吸正常，头眼反射正常，可以偏瘫或无偏瘫（取决于锥体束累及与否）。二期：朦胧或浅昏迷，一侧瞳孔散大，光反应消失，呼吸深而快、头眼反射时瞳孔散大侧眼球不能内收（因该动眼神经麻痹之故）、压眶时病变对侧肢体呈去大脑强直，双侧锥体束征阳性、四肢肌张力增高。第三～五期的表现分别与上述的中脑-脑桥上部损

害、脑桥下部－延髓上部损害、延髓终末期相同。

2. 幕下结构性损害　其昏迷主要由于脑桥出血、多发性硬化、中央脑桥髓鞘破坏、脑干脑炎。颅后窝占位病变也是重要原因。这些病变使颅后窝内压力增高、小脑扁桃体向枕骨大孔内移位造成小脑扁桃体疝（枕骨大孔疝），慢性者有后组脑神经受损症状、颈后压痛、颈项强直。急性者突然压迫延髓而使呼吸突然停止、深昏迷、四肢弛缓而死亡。这可由幕下占位病变造成，也可由幕上占位病变造成。两者可从脑神经损害及幕上损害体征出现的先后来区别，MRI 或 CT 是两者占位病变的主要区别手段。

3. 代谢和弥漫性脑病　这一组疾病是造成昏迷的十分重要的原因，详见表 8-2。

表 8-2　造成昏迷的弥漫性脑病和代谢性脑病

1. 缺氧和糖代谢障碍	4. 中枢神经系统离子或酸碱平衡障碍
(1) 各种原因缺氧（一氧化碳中毒、窒息等）	(1) 钠、水、高钠或低钠血症
(2) 低血糖	(2) 酸中毒
(3) 高血糖酮症性昏迷	(3) 碱中毒
(4) 非酮症性高渗性昏迷	(4) 高镁血症、低镁血症
(5) 硫胺缺乏症	(5) 高钙血症、低钙血症
2. 内脏疾病	(6) 低磷酸盐血症
(1) 肝：肝昏迷、高血氨症	5. 中枢神经系统感染
(2) 肾：尿毒症	(1) 各种病毒性脑炎
(3) 肺：二氧化碳潴留	(2) 各种慢性脑膜炎
(4) 胰：胰腺外分泌性脑病（exocrine pancreaticen - cephalopathy）	(3) 急性化脓性脑膜炎
(5) 脑垂体：垂体卒中、镇静药过敏	(4) 弓形虫病、恶性疟疾
(6) 甲状腺：黏液性水肿、甲状腺功能亢进	(5) 慢病毒感染（朊蛋白病）
(7) 甲状旁腺：甲状旁腺功能减退、甲状旁腺功能亢进	6. 脑部浸润性疾病
(8) 肾上腺：Addison 病、Cushing 病、嗜铬细胞瘤	(1) 脑膜癌病
(9) 血液系统：卟啉病	(2) 脑部多灶性转移癌
3. 外源性毒物	(3) 浸润性胶质瘤
(1) 镇静安眠药中毒	7. 体温调节的疾病
(2) 氰化物中毒	(1) 中暑
(3) 有机磷中毒	(2) 低温
(4) 酒精中毒	8. 各种继发性癫痫

（六）意识障碍的诊断程序

主要按照实践论的实践、认识、再实践、再认识的方法进行。

1. 迅速准确询问病史　包括起病方式、首发症状、伴随症状、发生环境及既往病史等。

2. 全面而有重点查体　因病因繁多故需全面检查；因时间紧迫，故需有重点进行。

(1) 掌握生命体征，以便尽速确定抢救措施。

(2) 重点检查神经体征和脑膜刺激征，以便迅速按病因诊断进行分类，缩小检索范围。应根据提供的线索确定查体的重点。注意体温、呼吸、脉搏、血压、瞳孔、巩膜、面容、唇色、口腔及耳部情况、呼气的气味等。

3. 必要的实验室检查　如血象、静脉血、尿液、肛诊、胃内容、胸透、心电图、超声波、脑脊液、颅部摄片、CT 及 MRI 等检查。

4. 正确的分析与判断 主要以上述病史、查体及实验室检查结果为依据，确定是不是意识障碍（功能、器质）；意识障碍的程度；意识障碍的病因。

5. 回到救治的实践中去检验诊断的正确性。

五、昏迷的治疗原则

（一）病因治疗

迅速查明病因，对因治疗。如脑肿瘤行手术切除、糖尿病用胰岛素、低血糖者补糖、中毒者行排毒解毒等。

（二）非病因治疗

1. 呼吸功能的维护和治疗 保持呼吸道通畅，给氧、注射呼吸中枢兴奋剂。及时、果断地进行气管切开或插管辅以人工呼吸。

2. 维持有效的循环功能，给予强心，升压药物，纠正休克。

3. 有颅压增高者给予脱水、降颅压药物，如皮质激素、甘露醇、速尿等利尿脱水剂等。必要时行脑室穿刺引流等。

4. 抗菌药物防治感染。

5. 控制过高血压和过高体温。

6. 控制抽搐。

7. 纠正水电解持平衡紊乱，补充营养。

8. 给予脑代谢促进剂、苏醒剂等。前者如 ATP、辅酶 A、胞二磷胆碱等，后者如氯酯醒、醒脑静（即安宫牛黄注射液）等。

9. 注意口腔、呼吸道、泌尿道及皮肤的护理。

（徐广润）

参考文献

1. 许贤豪，冯应琨．眩晕．国外医学神经病学神经外科学分册，1977，(2)：130
2. 钟乃川．眩晕．见：黄选兆，汪吉宝主编．实用耳鼻咽喉科学，北京：人民卫生出版社，1998，1158～1193
3. 安得仲主编．神经系统疾病鉴别诊断学．北京：人民卫生出版社，2000
4. 王笑中，焦守恕主编．神经系统症候学．北京：人民卫生出版社，1979
5. 史玉泉主编．实用神经病学．第2版．上海：上海科学技术出版社，1994
6. Simon RP，Aminoff MA，Greenberg DA. Clinical Neurology. 4th editon. TheMcGraw – Hill，2000
7. 童道明，廖杰芳主编．昏迷的诊断与处理．第二版．北京：人民军医出版社，1997
8. JennettB. PlumF. Persistent vegetative state after brain damage：a syndrome in search of a name. Lancet，1972，1：734
9. The Mulit – Society Task Force of PVS. Medicts aspects of the persistent vegetative state. N Eng J Med，1994，330：1499
10. Tsao CY，Ellingson RJ，Wright FS. Recovery of cognitionfrim persistent vegetative state in a child with normal somatosensorye – voked potentials. Clin Electroencephalogy，1991，22：141
11. Chu NS. Early and late CT manifeststion in persistent vegetative state due to cerebral anoxia – oschemia. J Formos

Med Assos, 1993, 92:697

12. Dougherty JH, Rawlinson DG, Levy DE, et al. Hypoxic - ischemic brain injury and the vegetative state: Clinical and neuropathologic correlation. Neurology, 1981, 31:991

第九章　神经心理学障碍

第一节　失　语　症

语言（language）是人类在社会劳动和生活过程中形成并发展起来的，它是指通过运用各种方式或符号（手势、表情、口语、文字）来表达自己的思想或与他人进行交流的能力，是一种后天获得的、人类独有的复杂的心理活动。脑是语言重要的物质基础。大量的语言符号在脑内进行加工，从最初的对语言符号的感知辨认、理解接受，至言语表达，都和其他高级心理活动如思维、学习、记忆等有着不可分割的联系。大脑损伤必然影响语言行为。失语症（aphasia）是由于脑损害引起的对语言各种符号的认识和表达障碍，是理解和运用言语能力的受损或丧失。

一、语言的概念及其心理过程

（一）语言的概念

语言是以词为基本单位，以语法为构造规则的符号系统。它们包括听觉符号（口语语音）、图案符号（书写文字）和运动符号（手势、表情）。语言有以下词语性成分：①音素：是最小的发声单位，能够促使含义的改变。汉语由56个音素组成，声母21个，韵母35个，前者相当辅音，后者相当元音及半元音；②字词：由一个或一个以上的音素组成。一个汉字就是一个词，如"家"、"鸟"，有的词是一个以上的字组成，如"汽车"；③词义段：由字词组合而成，如"购物"；④句子：为词义段的组合。如"坚持到底就是胜利"。汉语为藏汉语系，不同于西方拼音语系，作为语言的基本单位的词，具有音（语音）、形（结构）和义（意义）三方面的特征。词的音和形是词外在的物质形式，而词的意义即词的内容则是词符号对现实世界中各种对象和现实的抽象、概括的表达。

语言活动有多种形式，根据其不同的特征，可以把语言分为外部语言和内部语言。外部语言是指用来进行交流的语言，在结构上比较严谨，其目的是为了正确地传递信息。外部语言又分为口头语言和书面语言，口头语言指一个人通过自己的发音器官说出某种语言的词声来表达自己的思想，并借此进行交际的过程。简言之，人出声地说话，就是口头言语（speech）。为使口头言语发音清晰，相应的构音器官及其神经－肌肉的功能必须正常。构音器官包括呼吸器、发声器和调声器三部分。呼吸器即肺脏、支气管、气管、胸廓和呼吸肌（膈肌、腹肌、肋间肌）；发声器主要是喉及声带，受呼气振动发出声音；调声器包括口唇、表情肌、下颌、咀嚼肌以及口腔内舌、牙、软腭，其中舌的活动最为重要，因其改变口腔面积及形状而发出各种声音。此外，鼻腔共鸣器产生鼻音。构音器官的主要神经支配为延髓的Ⅸ、Ⅹ、Ⅺ、Ⅻ对脑神经及颈胸节段的脊神经，它们受语言的运动皮质及锥体外系的控制。书面语言是人们借助于某种语言的词形（文字）来表达思想，进行交流的言语活动。文字是在有声语言的基础上发展起来的，每个人的书面语言也是在他的口头语

言的基础上发生和发展起来的，它常常需要更展开的形式、更严密的逻辑结构和更精确的语句来表达思想。口头语言和书面语言是常用的交流方式，包括口语（自发谈话、复述、命名）、听语（听理解或听感知）、阅读（朗读与默读理解）、书写（自发书写、默写、抄写）四个方面。内部语言是人们在进行思维时所伴随的一种活动。内部语言的功用不在于交际，而是针对语言者本人，是一个人向自己表达思维活动进程或结果的过程。

（二）语言的神经生理基础

语言功能定位于脑的各个特殊部位，临床观察及具体的解剖资料证明言语运动与额叶有关，语言的感知与颞叶有关，朗读及书写主要与顶下小叶和枕叶有关，由此提出了语言中枢的概念。实际上高级心理活动是整个大脑的功能，而不能仅限于局部，语言不可能由一个独立存在的“语言中枢”来司理，语言的发生是皮质各部分发出的不同信号及其纤维联系的组合。人的正常语言活动是和人的听觉分析器、视觉分析器、思维及言语运动分析器的作用密不可分的。听觉分析器是初级听皮质颞横回（Brodmann 41 区），它对传人的各种听觉信息进行精确地鉴别，将那些和语言有关的信号从大量的非语言性信号中挑选出来，使语言性听觉信号在优势半球颞横回得到易化和增强，而非语言听觉信号则受到抑制。优势半球的听觉感受区接受并处理语言性听觉信号，而非优势半球似乎更多地接受和处理非语言听觉信号。听觉感受在颞横回经过听觉刺激感受、电码的传送和分析，最终将外界的声波刺激变成具有语音特征的语言信号形式，输入到听觉语言中枢 Wernicke 区。视觉感受对语言产生也极为重要。它在文字、图形以及其他人言语时的口形过程中，通过眼睛感受外界刺激，产生视觉冲动。视觉冲动在脑内所引起的信号传递过程与听感受相似，视觉初级中枢、枕叶距状裂两侧皮质将语言信号向枕叶背外侧面的视联络区（Brodmann17、18 区）发送。内部语言阶段指语言在被说出或写出之前，或在了解他人所说或所写的意义时，在脑内发生的语言形成过程。这种内部语言与思维密切相关，甚至就是思维的一部分。这一阶段发生于大脑皮质各个语言中枢及其联络纤维。语言信息由颞横回传到 Wernicke 区，再进一步传人听觉联络区，即把语言信息的语音特征，转变为音素和各个音素序列信号，并维持固有的音素次序。在 Wernicke 区和听觉联络区有“句法理解”作用，在听觉联络区形成语法并将音素序列和某些句法单位初步编译成可以表达的信号。听觉、视觉信息的整合发生在角回和缘上回，整合的结果使人对物体有了较全面的感受，获得了“命名”功能，通过信息整合过程，产生了语义以及可以表达这些语义的语言符号和句法编码。然后，这些符号和编码沿着弓状纤维传到 Broca 区，将言语运动命令信号转变为音波并以言语的形式表达出来。各种言语运动命令到达中央前回下部，构成神经冲动，沿锥体束下行，通过脑神经及脊神经支配的构音器官发音。

（三）语言的神经心理过程

从神经心理学观点来看，语言的词语成分根据不同情况代表着一个听觉－词语或者视觉－书写活动，这些成分中的每一个言语性经验片段都有一个特异性神经元网，后者是字、词、句在脑中的物质基础。人们被引导去认识“祖国”这个词的固有的神经元网以及“祖”和“国”各自不同的神经元网。事实上，听到或说出“土地”及听到或说出“祖国”相当于不同的两个经验，也同时相应于不同的两种听觉－词语活动，而每一个经验片段或活动必然有它固有的表象。

心理学家在研究儿童学习母语过程时发现，儿童首先学会的是听语。当婴儿听到大人

说话时的声音时，看到的是这声音所代表的事物，经过反复出现的声音与具体事物的联系，就接受到了该声音（词音）所代表的意义（词义）。每个字、每句话都是在一定的处境下被学会的，并相当于与此处境相应的一个特异性环路。儿童成长到一定阶段，通过后天的学习才能将过去生活经验联合起来的各种词语成分组成语法规则，这些理论性知识必然是建立在一个新的神经元网络上。语言经验的充实是建立在人们所能辨认及能说出的词的数目上的，而语言的训练，个体之间的显著差异是通过在语言加工区中建立的印迹的逐渐增加而表现出来的，整个语言构成一个词语性网络式超结构。对每个人来说这一网络是有差别的，但又是每个人的词语能力必不可少的物质基础。在生活中，人们说及写的语言能力是不断增加的，并且与新获得的其他方面的能力，如视觉－空间性获得概念或相互关系之间建立起联系，因此，对一个个体来说，一个对象或一种处境越熟悉，他所具有的大脑表象就越丰富。与此对象或此处境有关的每个新的经验，通过新的超环路的获得而打上标记，新的超环路就是这一新经验的词语或非词语方面的物质基础。

二、失语症及其神经解剖定位

（一）失语症的概念

失语症是由于脑损害所致的，对各种语言符号的表达及认识能力受损或丧失。患者在意识清楚、无明显智能障碍的前提下，既无视觉、听觉缺损，亦无口、咽、喉等发音器官的肌肉瘫痪，共济失调或不自主运动，虽能听到言语声或看见文字，却听不懂别人及自己讲话，更不能清晰地讲话或说不出要表达的意思、不理解也写不出病前会读写的字句。失语症是因脑损害所致的语言障碍综合征，凡是脑损害的疾病均可出现失语症。从失语症的临床病理资料中得出两条基本结论，一是脑部不同部位在语言中完成不同的功能；二是不同的脑区域受损出现不同的语言功能障碍，可能表现为以一种语言功能障碍为主，同时伴有不同程度的其他语言功能受损，也可能表现为全部语言功能均受损。

言语是口语表达的主要表现形式。由于发音器官的神经肌肉病变造成发音器官的肌肉无力、瘫痪及运动不协调等表现出发音困难，咬字不清，可出现音调、速度、韵律等异常改变称构音障碍。脑的其他部位病变，如小脑、锥体外系、右大脑半球病变，也可产生发音和语调的缺陷。构音障碍仅仅是口语的语音障碍，语言的接受及形成能力正常，改用适当代替交流的方式如书写仍可正常“交谈”。患者只是在语言输出的最后阶段即运动性言语输出阶段，不能形成清晰的言语，但所讲出话的词义及语法均正常，各种构音障碍如无听理解缺陷均不属于失语症。

（二）失语症与脑的关系

自 1861 年开始失语症的临床研究至今，已得出有关的两点总结：①左侧大脑半球在语言功能中起主导作用（优势侧或优势半球）；②失语症在损害左侧大脑特定部位时发生。口语表达位于左侧大脑半球额下回后部，即 Broca 区，为“运动性言语中枢”，如果这个区域受到损伤，引起“Broca 失语”（又称运动性失语症）。患者虽然能听懂别人的话语和看懂文字，但却丢失了正常说话的能力，或只能发出一些单个的声音。听语位于颞上、中回后部，即 Wernicke 区，为“听感知言语中枢”，它是提取听、视觉信息的意义和组成信息表达所必需的区域，该区域受损后，会引起“Wernicke 失语症”（又称感觉性失语）。患者可以说话、写字和看懂文字，能听到别人言语的声音，但不能分析复杂的言语，听不懂

别人说话的内容。书写位于额中回后部，为“书写中枢”。有人发现，这一区域如果受损，就会引起“失写症”。尽管患者的手部肌肉可以活动，但丧失了写字和绘画的能力。阅读位于顶下叶的角回附近，为“视觉性言语中枢”，该部位受损，产生“失读症”。患者视觉正常，却看不懂文字的意义。从脑不同部位损伤招致不同形式的语言障碍来看，语言活动对于这些脑结构有着特定的依赖关系，即有关的脑区域确实担负着各种特异的语言功能。然而，一种语言功能与某一已知的脑结构的关系并非一成不变，许多个案报道提到，累及脑的某一特定区域并不恒定地产生与此区域有关的失语症。学者们认为，语言作为复杂的高级神经活动，需要全脑参加，不能以静止的解剖学观点来研究失语，应以机能整体学说替代定位学说。Luria（1973）认为复杂的心理过程是由许多因素制约的机能系统来实现的，因此，心理过程不可能只局限在大脑皮层的有限部位，而是分布于整个皮层，但是，皮层和皮层下结构的每个部位，在组成各个复杂的机能系统中，各有特殊作用。Luria既反对狭隘的“定位论”，把复杂的心理活动解释为有限的细胞簇的机能，也不接受极端的“反定位论”，把大脑视为无法区分的整体。

19世纪初研究失语症的重要发现之一，是人类语言活动受优势半球控制。另有研究表明，人的逻辑思维也与左侧大脑半球有关。因此，人们把大脑的左半球称之为“优势半球”，而把右半球称之为“非优势半球”。对裂脑的研究证实，右半球虽然在言语的韵律性及运动性方面有活动力，但语言的语义性及句法性功能则为左半球所独有。惯用右手的人(右利手)，99%者左侧大脑半球是优势侧，病变后可产生失语症。一般认为非右利手者，60%的语言优势在左侧半球，40%在右侧半球，每侧半球受损均有可能发生失语，但似以左半球受损的失语多见。大脑两半球这种功能的不对称性可能只是相对定义，对右侧大脑皮层全部摘除的患者进行测查的结果表明，即使保留完整左半球的患者，对文字的认知能力也低于正常。从左利手患者在左半球病变后产生的失语症较易恢复这一点，可提示右侧大脑半球有语言障碍的代偿功能。

三、失语症常见症状

失语症状比较复杂，临床上常简化为运动性失语（表达性失语）和感觉性失语（感受性失语)。实际上，语言功能是感觉－运动性的，纯粹的运动性失语或纯粹的感觉性失语极为罕见，大多数是混合性的，语言功能的四个方面——听、说、读、写，其中之一可以表现障碍明显而突出，失语症状与大脑病变的部位、范围及性质等有关，认识失语时不同方面的症状特点，对失语症诊断很有意义。

（一）口语表达障碍

口语表达的检查内容包括自发谈话、复述、命名。许多失语类型都有严重的口语表达障碍并以此为突出特点：如Broca失语、传导性失语、经皮质运动性失语、完全性失语、命名性失语。临床表现：①自发谈话：分非流利型失语口语和流利型失语口语。非流利型失语口语特点：说话费力，语量（指每分钟能说出的字数）少。有皮质性发音困难，发音不规则，言语含糊不清，伴有语调或者韵律的变化。严重者有词哑，无发音或仅能发单音或单字。说话不流畅，短语短，限于说单个词。虽然话不成句，多能用关键词来表达意思，如问是怎样到医院来的，答“车……来”，又称“电报式语言”。此型失语者病变大多位于优势半球中央沟前。流利型失语口语特点：说话不费力，语量多，有时说话滔滔不

绝，发音清晰，语调和韵律基本正常，谈话中因有找词困难而停顿，有大量的语音错语和词义错语，将"笔"说成"扇子"，用"其码"来回答头痛。因错语及空话多又缺乏实质词而不能表达意思。此型失语的病变部位，在优势半球中央沟的后部。并非所有的口语都是典型的流利型或者非流利型，约1/3的失语患者介于二型口语之间称中间型；②复述：即重复口语的能力，应准确无误。复述障碍者，不能准确重复检查者说出的内容，表现有无反应、哑或只发出刻板语言。对复述内容有遗漏，或以错语复述，或复述不出。有时复述出的音或字与原刺激字毫无共同之处。复述困难者提示病变在优势半球外侧裂周区。即额下回后部，颞上回后部及其联系纤维，但此区不同部位病变或不同类型失语者复述障碍的表现和机制不同；③命名：即找词（word finding）。几乎所有患者无例外地都有某种程度的命名困难，此种症状又称命名不能（anomia）。按病灶部位，有三种类型的命名障碍，即表达性命名不能，选词性命名不能和词义性命名不能：（a）表达性命名不能：患者知道名称，但因为构音始发困难，不能正确说出，给予起始语音提示，患者可被诱导而说出正确名称，例如患者说不出窗户时，检查者提示"窗……"，患者马上说出"窗户"。此型命名不能，病灶大多在优势半球Broca区或此区联系纤维；（b）选词性命名不能：患者忘记名称，语音提示无帮助，不能说出正确名，但可描述该物的功能来代替命名，并能从若干名词中立即认出该物品的名称，如出示钢笔，患者说这是写字的。问"这是尺子吗?"患者答"不是"，问"这是钢笔吗?"患者立即答"对，这是钢笔"。病变部位累及颞枕结合部或颞中回后部；（c）词义性命名不能：患者不能命名，也不接受语音提示，当检查者说出物品的名称时，患者也不能指出与名称相符的物品，即丧失了词与物品的关系，忘记了词的含义。这类患者虽能复述名称，但并不理解自己说的什么意思。此型失语几乎都累及优势半球角回及/或邻近的后颞区病变。

（二）听理解障碍

主要是口头语言的听理解。听理解是异常复杂的，需要多方面高水平及整合的脑功能的参与，不同水平的紊乱都能导致理解障碍，以听理解为突出障碍的失语类型有Wernicke失语、纯词聋和经皮质感觉性失语。几乎所有的失语患者均有听理解障碍，只是障碍的程度不同，轻症病例能听懂语句，但提问太快或内容复杂时，即有理解困难，能理解短语、常用词、简单句，而对不常用词、长句或连续的句子理解明显困难。重症病例，听理解功能几乎丧失，完全听不懂问语，答非所问。因病变部位不同可引起四种不同的听理解障碍：①感受或接受缺陷：患者听力正常，能听到声音，并能判断是词语声或非词语声（如音乐声，敲门声、汽车鸣叫声），但对听到词语声的内容和意义不理解，对文字语言理解，病灶主要位于优势半球颞横回及/或深部联系纤维；②感知性缺陷：患者对口语及文字均有理解障碍，对语音感知障碍，病变累及优势半球颞上回后部的听觉联合区；③词义性缺陷：患者难以理解口语和文字，能接受和感知口语信号，且准确地复述，但不理解复述的内容。此型理解障碍的病灶部位，大多在优势半球颞顶分水岭区、角回及其与后下颞叶皮质的联系纤维；④句法性缺陷：患者保留对简单句及实质词的理解，对含有语法词句及连续的长句的听理解有困难，不能按准确次序理解口语内容。病变常位于优势半球Broca区及其周围结构。

（三）阅读障碍

阅读包括朗读和对文字的理解。阅读障碍患者当看到文字符号的形象，却读不出字

音，并且不知其意义时，称失读（alexia）。根据病变部位不同，阅读障碍分三种类型：①枕叶失读：又称纯失读，表现为字母阅读有困难，语句阅读更为困难，能读出字，但不理解。书写能力保留，对自己写出的字不认识，患者常主诉“能看、能写，但不能读”。病变在枕叶，累及胼胝体后部；②额叶失读：又称前部失读。患者大多能读懂一些名词、动词，保留对实质词意义的理解，但不理解语法词和复杂的句子，阅读依靠几个有实质词的字来猜测全句的意思，有时也可将句子的意思弄错。书写有障碍，字不成形，拼写有错误；③顶叶失读：突出表现是全部或部分丧失了阅读和书写能力，既不认识字，也不认识词，又称后天文盲。书写障碍程度不一致，病变位置在优势半球的角回。

（四）书写障碍

是指由于脑损害而导致书写能力受损或丧失，又称失写症（agraphia）。失写并非由于肢体瘫痪而引起的书写不能。书写比其他语言功能复杂的多，书写不仅涉及语言本身，而且还有视觉、听觉、运动觉、视空间功能和运动参与其中，任何一方面有障碍均可影响书写。纯粹的失写症罕见，常伴有失读、口语表达及听理解障碍，但程度较轻。最轻的失写仅为书写缓慢，偶有错字或漏字，对结构复杂的书写难以完成，重症失写不能自发书写、抄写和听写，可有构字障碍，笔划不正确，位置及长短不对，笔划增添或减少，用词不当或者语法错误，少数患者可自生出与原先要求的字毫无相似之处的“新字”来。产生失写的病变，位于优势半球的角回及额中回后部。如同失语口语的非流利型和流利型一样，病变部位不同可表现为非流利型失写和流利型失写。非流利型失写的特点是拼写很差，写出的字稀少、大、笨拙和凌乱，有字母遗漏，常限于实质词，缺乏语法词，以优势半球前部病变多见。而流利型失写，书写的技巧往往是正常的，写出的字多，不费力，有大量的拼写错误，或用词不当和语法错误，最终写出的是一些冗长、空洞和不明意义的内容，常见于优势半球后部失语。

四、失语症分类、临床表现、病灶定位

失语症研究还在发展，对失语症如何分类尚无完全一致的意见，近代失语症主要依据临床失语症状的特点及病灶部位，采用较为通用的是以解剖－临床相关为基础的分类法。主要的失语类型有：

（一）Broca 失语（Broca aphasia）

是首先被描述并被广泛公认的失语类型，曾被称为运动性失语、表达性失语或传出性运动性失语。

1. 临床表现　患者口语表达障碍最突出，但各例的障碍程度很不相同。自发谈话为非流利型口语，有构音障碍，语调明显不正常，说话费力、迟缓，中间有停顿，语量少，常为实质词。刚起病时可能哑，几天后发声，仅有咕噜声或仅能说出“是”、“不是”，完全听不出意思。轻症患者口语量稀少，短语短，多以实质词或一个字来表达意思，呈电报式，无句法和语法结构。听理解相对好，对单词和单句的理解正常，对复杂句子，如需掌握连续多个信息或需理解语法结构词在句中起主要作用的句子时，感到困难或理解错误。复述不正常，但比自发谈话好些，复述时发音障碍可有所改善，单词、短语复述好，长句和复杂句的复述如同自发谈话一样，只复述关键的实质词。命名困难，可接受语音提示，并且发音也有改善，接受语音提示是此型失语的特点。Broca 失语患者朗读有困难，发音

比自发谈话好，对文字的理解相对好，单词及简单句理解正常，对含有语法词的复杂句理解困难一些。书写不正常是 Broca 失语患者普遍存在的障碍，因患者大多右手偏瘫，而以左手代写，不仅写字笨拙，字体大，笔画潦草，亦可有构字障碍，难以写出完整句子，且缺乏语法词。

Broca 失语患者常伴有右侧肢体偏瘫或者左上肢的意念运动性失用，偏身感觉障碍和偏盲少见。

2. 病灶部位　慢性 Broca 失语的病灶部位在优势半球额下回的后部，并向周围扩展，后延至中央回下部，深至侧室周白质及岛叶，皮下白质。急性 Broca 失语病灶常累及额叶的岛盖区，运动区下部，外侧纹状体及其皮质下白质。

临床病例讨论

病历摘要　男性，59 岁，右利手。2 个月前患者晨起感到右侧上下肢无力，伴言语不能，示意有头痛，呕吐一次，大小便失禁。当时颅脑 CT 检查为左基底节区出血，容积 5cm×3cm×3cm，当地给予治疗后，病情稳定，由不能言语，渐发出单音及短句。有高血压史 10 多年。入院时查体：体温 37.2℃，脉搏 72 次/min，心率 80 次/min，血压 154/85 mmHg，神志清楚，营养发育正常，查体合作。脑神经：右侧轻度中枢性面瘫，无舌瘫，双眼底视网膜动脉变细，反光增强。右上肢肌力 0 级，右下肢肌力Ⅲ级，肌张力增高，腱反射右侧>左侧。无病理征，无明显感觉异常。双上肢体运用无明显障碍。入院后颅脑 CT 复查结果示左侧额叶深部白质及左基底节区低密度。

失语检查　自发谈话有构音障碍，说话费力，口吃，语量少，只用单字或短语来回答问题，当问及“你怎么不好，病是怎么得的?”回答“唉……不好，说……不好”。又问“早饭吃的什么”，回答“是”。谈话时有语音错语和找词困难，能部分表达意思，呈非流利型失语口语。听理解，以“是”或“否”来回答问题时，基本正确，对生活中常用的实物听辨认正确，对自体的手腕、胳膊、肘部等不常用词辨认偶有错误，口头指令较为复杂时理解有困难，如让患者执行“把纸翻过来，再把梳子放在纸上边”，“用梳子指纸的一角，然后放在另一角”，患者因理解障碍而不能完成。复述：字词复述无困难，偶有语音错语，“窗户”复述成“光户”，“尺”复述成“只”，句复述有困难，特点与谈话相似，以单字或短语来复述，如“他出去以后还没有回来”复述成“他出去，没有回”。命名有障碍，但可接受语音提示，列名只完成 50%。阅读中的朗读很困难，阅读理解相对好。书写困难，动作笨拙，字体大、潦草，笔划有错误，字量很少。自写病史，只写出两个字“有病”。

讨论　患者因脑出血，急性起病，即时言语不能及右侧肢体瘫痪，经过治疗，语言及瘫痪的肢体功能有好转。病后三个月检查：右侧中枢性面瘫、右侧肢体瘫痪，以右下肢肌力改善明显，右上肢肌力为 0 级。失语主要特点：口语表达明显困难，呈非流利型。听理解相对口语表达要好，对含有语法结构及转换次序的语句理解有障碍，复述不正常，有语音错语及复述不出来，但比谈话好。朗读困难，而理解相对好。由于右手瘫痪，改左手持笔书写有明显的困难，书写呈非流利性。患者失语症的临床特征是：口语表达障碍突出，听理解比口语表达好，同时伴有程度不同的阅读和书写障碍。符合 Broca 失语诊断。患者脑病变部位，早期为左基底节出血，2 个月后脑 CT 显示左基底节软化灶累及左额叶深部

白质和岛叶。本例病变部位超出 Broca 区，深达基底节区，临床表现为 Broca 失语特征。研究认为 Broca 失语，病灶并非限于 Broca 区，而是包括 Broca 区在内的较大范围均累及相应的皮质下白质、脑室周白质或顶叶及岛叶，甚至扩展到纹状体及内囊。Broca 失语是独立的可以分离的额叶皮质、皮质下和基底节语言和言语障碍的综合征，可持续数周或数月以上，或由完全性失语转化而来。

（二）Wernicke 失语

Wernicke 失语（Wernicke aphasia）是第二种被公认的失语症，也是临床常见的失语类型，曾被命名为感觉性失语或接受性失语。

1. 临床表现　Wernicke 失语患者的口语为典型的流利型口语，发音无困难，语调和音韵正常。患者语量较多，正常或过多，在各型失语中，此型失语患者语量偏多，讲话滔滔不绝，说出话中缺乏实质词或有意义的词，有明显的找词困难，常因说不出关键词而不能正确表达意思。有大量的错语，以词义错语和新语为主，因此说出的话难以被人理解，并且自己也不理解。由于患者意识不到自己的缺陷，因此不停的述说，呈现一种强迫语言。有些病例早期可以语量少，但发音清晰，有明显的错语和新语，不能表达意思，因此与 Broca 失语的语量少不同。口语理解严重障碍是 Wernicke 失语最突出的特点。但各例的严重程度有不同，轻者可理解一些单词，常用词和短语，严重者听理解几乎丧失，完全听不懂他人口语，答非所问。此型失语患者可受语言外因素的影响，患者结合语境及交谈者的姿势、表情来猜测交谈的内容，但也常猜错。复述明显障碍，由于患者听理解障碍，几乎不能完成复述检查，偶尔能听明白少量口语，也以错语复述。命名时找词困难，大多可立即回答，常以错语和赘语反应，不接受语音提示。朗读有大量的错语，阅读理解较口语理解好些。书写笔划基本正常，结构可有障碍，有近似形字，或自行创造的新字，自发书写和抄写较好，听写最为困难，对写出的字不认识。

神经系统检查无明显局限性体征。少数有轻度偏身感觉异常。部分患者有象限盲或偏盲。由于此型患者缺乏神经系统局限体征，当语言障碍是惟一表现时，常被误诊为痴呆或精神疾病。

2. 病灶部位　此型失语病灶部位在优势半球颞上回后部，即 Wernicke 区，或以颞上回后部为中心，向周围扩展，但必会有 Wernicke 区受损。

（三）传导性失语

传导性失语（conduction aphasia）是一个独立的失语类型，临床并非少见，有资料表明，此型失语在失语症中约占 10%。

1. 临床表现　口语呈流利型或中间型。发音清晰，说话不费力，语调及音韵正常，有完整的短语或短句。找词困难是口语中的突出障碍，谈话常因找不到合适的词而中断或者口吃，或以虚词来代替，因此，显得说话不流畅。错语是口语中的另一个特点。以语音错语为主，部分有语义错语。患者有时能意识到自己发音错误，而试图去纠正，但常发出与正确音相近似的音来，为了减少错语，有的患者讲话非常缓慢，或不愿意说，似非流利型口语，不同的是患者发音清晰，有正确达意的短句或者长句。轻症患者在简单对话中难以发现语言有障碍。听理解轻度障碍，单词理解基本正常，对理解含有语法结构及维持词顺序的复杂句时有困难。此型失语复述严重障碍，与流利型口语及听理解相对好不成比例是其突出的、最具有诊断意义的特点。患者能听懂要求其复述的内容，但不能准确地复述

出来。复述障碍的程度明显重于口语表达。如要求复述“天安门”，患者复述不出，但问及“北京天安门广场有什么”时，回答“有天安门”。单字复述常有错误，句子复述更为困难，以大量的语音错语来替代复述内容，长句复述不出。命名多以错语命名。朗读有障碍，有语音错语和词义错语，阅读理解较好些，对常用字和简单句的理解比复杂句理解要好，书写有障碍，程度不同，主要是构字障碍。

神经系统检查大多无局限性定位体征，少部分可表现右侧偏瘫及不同程度的感觉障碍，也可有偏盲或意念运动性失用。

2. 病灶部位 最常见部位是优势半球缘上回皮质或/及深部的弓状纤维，部分可累及Wernicke区，导致言语的运动区和感觉区分离。

临床病例讨论

病历摘要 男，67岁，右利手。一个月前因言语不清伴右侧肢体轻度无力入院。无头痛头晕及感觉异常。颅脑CT显示左颞顶叶梗死灶。经治疗言语功能及右肢体瘫痪有改善。冠心病史5年，否认高血压史。入院查体：体温、心率、脉搏、血压均正常。神志清楚、查体合作。右侧鼻唇沟浅、视力及视野正常。右上肢肌力Ⅲ级，右下肢肌力Ⅳ级，无感觉障碍，腱反射左>右，无病理反射。颅脑CT复查结果显示左侧颞顶叶梗死灶。

失语检查 呈流利型口语，发音无障碍，语量正常，谈话中夹有错语，经常因找词困难而谈话停顿，在找词过程中患者犹豫、口吃。所谈内容基本完整，能表达意思。复述功能严重障碍，对字、词的复述明显困难，长句和复杂句的复述几乎不能完成，常以大量的错语复述，以语音错语为主，如“门”复述成“煤”，“窗”复述成“床”，“八十”复述成“爬十”，“听说过”复述成“听射我”。长句的复述更为困难，有语义错语，如“办公室电话铃响着吧”复述成“电话室里响了铃了”。听理解的是/否题和听辨认基本正常，对部分复杂句的理解有困难。命名有障碍，多以错语命名，如“皮尺”命名为“起子”。语音提示无效，给预选词提示，患者可正确表示，但发不出正确的音。朗读有障碍，与口语相同，对文字的理解较好。书写有不同程度的障碍，主要表现为构字障碍。

讨论 传导性失语的诊断标准是流利型口语，听理解相对较好而复述不成比例地严重受损。本例患者口语呈流利型，谈话较为流畅，期间因找词困难停顿较多，或因出现错语试图去纠正时表现出犹豫及口吃。复述、命名及朗读等所有口语表达，均表现出错语和找词困难。尤为突出的是，复述障碍最为严重。与患者交谈时，口语表达尚好，一旦让其复述，则困难重重。此型失语轻症患者对单字或单词的复述，虽有错误，但能完成，长句复述困难些，重症患者复述常有大量的错语，本例患者语句复述则说出一些难以理解的音。如“他出去以后还没有回来”复述成“初伯意特意锁”。研究认为传导性失语在谈话、命名、朗读等过程中与复述有着相同的错误特点，这是由于口语表达掌握和运用语言发音代码的能力受到破坏，语言的编码发音系统失能的结果。Benson等认为，Wernicke区至Broca区的纤维联系中断，故表现出听理解好，而复述严重障碍的临床特征。本例病灶位于左侧颞顶叶。研究报道，传导性失语常见的病变部位有两个，一是优势半球中的弓状纤维，位于后颞叶经过上纵纤维到达额叶运动联合皮质的白质束，二是外侧沟后缘顶区或颞区，主要是缘上回皮质。

（四）经皮质运动性失语

经皮质运动性失语（transcortical motor aphasia）是多见的一种失语类型，为分水岭区失语综合征，具有前部失语的基本特点。

1. 临床表现 口语表达呈非流利型失语口语，或中间偏非流利型，部分有构音障碍，说话启动费力，有轻度的语调或音韵改变，谈话时常以单字或简单句来表达意思，偶有语音错语，语量虽少，但不像 Broca 失语呈电报式语言。如要求患者详述病情，则感到困难，表现无反应或者犹豫。表述时实质词少，常以“这个”“那个”等虚词来代替，能部分表达意思。复述好是本型失语的特点，能准确复述字、词、短语、绕口令，无关词组和长复合句，复述功能达到正常。自发谈话困难，而复述好，二者不成比例，形成鲜明对照。命名有障碍，列名更为严重，表现为发音启动困难，给予语音提示可改善。听理解障碍较轻，主要是对含有语法结构的句子和逻辑推理的长复合句的理解有时发生困难，如对“爸爸的弟弟和弟弟的爸爸是一个人吗?”不能正确理解。朗读有困难，而阅读理解相对好。书写有缺陷，常比较严重，表现笔划不对，字体潦草，构字轻度障碍。自发书写困难。

神经系统检查大多数有右侧中枢性面瘫和肢体瘫痪，或伴有肢体感觉障碍。一般无偏盲。部分患者非偏瘫侧可有意念运动性失用。

2. 病灶部位 常位于优势半球 Broca 区前部或者上部，即额顶分水岭区，也可累及额下回的中部或前部，少部分病变位于优势半球额顶叶深部白质。

（五）经皮质感觉性失语

经皮质感觉性失语（transcortical sensory aphasia）是分水岭区失语综合征的另一类型，此型失语亦非少见。

1. 临床表现 患者口语为流利型失语口语。无构音障碍，语音、语调正常，谈话时语量多，混有大量的错语和空话，缺乏实质词，偶有不能被人听懂的奇特性语言。讲话虽滔滔不绝，却不能表达意思。复述好，甚至极好，是分水岭区失语综合征的共同特征。患者能完整而准确地复述出检查者说的词、句、复杂句和无关词组，甚至对检查者说出的错误的句子也能快速而准确的复述出。但患者对所复述的内容不理解。命名障碍是本型失语的一个特点。常以错语命名，如将“皮尺”命名为“鲜起子”。绝大多数患者不接受语音提示和选词提示。甚至告诉其正确名称时亦否认，或称“不知道”。听理解严重障碍，程度比 Werhicke 失语者轻，对常用字和名词的理解可部分保留，对动作动词的理解保留，对介词、副词、连接词等语法词的理解明显障碍。朗读有缺陷，常以错语读出，或者不能朗读，对文字的理解严重障碍，以至对自己读出声的内容不理解。书字障碍，自发书写困难，常有构字障碍和错字。

2. 神经系统检查 此型失语患者可有短暂和轻度的肢体瘫痪，常有右侧肢体感觉异常或皮质性感觉障碍，有视野缺损。大部分患者无神经系统定位体征。

3. 病灶部位 病变常累及优势半球后部，顶、颞或颞顶分水岭区外侧裂后端角回区。

（六）经皮质混合性失语

经皮质混合型失语（mixed transcortical aphasia）为经皮质运动性失语和经皮质感觉性失语并存，为分水岭区失语综合征的又一类型，又称言语区孤立，较为少见。

1. 临床表现 口语表达为非流利型，构音无明显障碍，语音、语调正常。很少主动讲话，自发谈话少，甚至为刻板重复，或仅模仿检查者对其说的话，如问“你头痛吗?”患者说“你头痛吗?”，又问“你好些了吗?”，患者又说“你好些了吗?”，表现出强迫模仿

和完成现象。复述好，呈戏剧性的功能保留，能复述词、短语、短句和无关词，但对长句或复杂句的复述有遗漏或不完整，表现为对检查者的口语呈强迫复述。命名严重障碍或不能，有时以错语命名，如有强迫复述现象，根本无法进行命名检查。阅读及书写功能严重障碍。本型失语的特点是，除复述功能部分保留外，其他语言功能明显受损。

2. 神经系统检查 常有右侧偏瘫或不全偏瘫，伴右侧偏身感觉障碍及同向性偏盲。

3. 病灶部位 优势半球分水岭区大片病灶，累及额、顶、颞区，致传统的言语区被孤立，或仅有额顶叶分水岭区受损。

（七）完全性失语

完全性失语（global aphasia）又称混合性失语，是失语症中最为严重的失语类型。

1. 临床表现 口语表达严重障碍，患病的早期可能表现为哑，能发音后，通常为刻板的单音节、单词，或限于感叹词、虚字或简单的陈述句。有时整个口语只有单音节或单字为突出特点，例如"唉！……唉……"，"不，不，……"以刻板言语表达或回答一切问题。除刻板语言容易说出外，带情感的短语、骂人的话也可脱口而出。复述及命名完全不能。听理解严重障碍，但比口语表达轻些，结合语境，通过交谈者的姿势，语调和表情，可理解一些提问。阅读和书写完全不能。此型失语患者表现出所有的语言功能严重受损。

2. 神经系统检查 常有严重的右侧偏身运动障碍，感觉障碍和偏盲。亦有神经系统体征较轻，甚或不伴有偏瘫者。

3. 病变部位 病变范围广，累及优势半球额、颞、顶叶，致外侧裂周语言带全部受损，使所有的语言功能均严重障碍。病因以左大脑中动脉主干阻塞为主，肿瘤次之。

（八）命名性失语

命名性失语（anomic aphasia）又称健忘性失语。命名不能是此型失语惟一或主要的症状。较为少见。

1. 临床表现 口语表达为流利型失语口语。说话不费力，无构音障碍，语音和语调正常。谈话中无实质词，缺乏名词和代名词，由于大量的较多的找词困难而使讲话过多的停顿，并以特殊词或大量意义不明确的词组来替代。患者忘了名称，就以描述物品的性质和用途代替名称。复述功能保留，对词、句的复述非常好。突出的是命名障碍，各例程度不一致，主要是选词性命名不能，忘记了名称，可接受提示。对列名、颜色命名和反应命名也有障碍，以错语称名。口语理解正常或轻度障碍。阅读和书写近于正常。

2. 神经系统检查 常无阳性体征。少数有右侧轻偏瘫或三偏症状。

3. 病灶部位 病变大多在优势半球颞中回后部或颞枕结合区。也有报道为优势半球颞叶后部或颞顶结合区。

（九）皮质下失语综合征

皮质下病变引起失语这一事实国内外均有报道，研究皮质下结构是否以及如何参与语言过程是人们关注的重点。皮质下结构较为复杂，即有半球深部的灰质核团，又有由大量的半球内和半球间联系纤维组成的白质结构。近50年来，随着功能性磁共振成像（FMRI），单光子发射CT（SPECT）和正电子发射体层扫描（PET）技术的应用和发展，发现独立的皮质下病变可以产生失语症，并将其作为一个独立的失语类型。皮质下失语（subcortical aphasia）主要是指丘脑、纹状体及内囊区病变引起的失语。但对于皮质下结构病变引起的失语症是皮质下结构本身受损引起的，还是深部病变造成相应言语皮质受损引起的

“远隔效应”，仍有争议。研究发现，在皮质下病变有失语者大多伴有皮质区广泛的区域性脑血流量（rCBF）减少，如不伴区域脑血流量减少则不表现出失语。结果提示，皮质下病变导致失语的原因与皮质区血流减少有关。单纯左皮质下结构病变可以产生失语症，正如Luria指出，语言活动需要全脑的参与，其中包括皮质下结构，但不同部位在语言活动中所起的作用不同，皮质下大量联系纤维，包括与语言区的联系纤维病变，必然会产生语言障碍。本节皮质下失语仅包括丘脑性失语和基底节性失语。

1. 丘脑性失语（thalamic aphasia）

（1）临床表现 患者表情淡漠，不主动讲话，起初呈缄默状态，谈话时音量小，语调低，有时甚至似耳语，因有找词困难而语量少，可回答简单问题和简短叙述病史，谈话中常伴有错语，以词义错语为主。复述正常，或有轻度障碍。有较明显的命名障碍，词命名和列名严重障碍，多以错语命名，可接受语音和选词提示，对颜色命名和反应命名较好。听理解障碍，其特点是对单词、词组和含有简单文法结构的句子理解好，而对一些包含有比较结构，表示空间、顺递秩序等复杂文法结构的句子理解明显困难。有不同程度的阅读障碍，朗读较好，对文字的理解较差。书写障碍主要表现在构字和语法结构障碍，个别有镜像书写。

（2）病变部位 绝大多数发生在优势侧丘脑，多限于背侧丘脑，少见右侧丘脑病变。不同性质的病变均可产生相同模式的失语症，表明失语主要与丘脑本身受损有关。

2. 基底节性失语（basal ganglion aphasia）

（1）临床表现 此型失语患者呈中间型失语口语。突出的特点是有发音障碍和音韵障碍，讲话含糊不清，发音不准确，音调有改变，讲话时词与词之间缺乏连贯性，表达不流畅，尚能完整地回答问题和叙述病史，错语较为少见，不影响对其内容的理解。复述相对好，仅对长复合句的复述有困难。命名障碍表现为列名困难和选词性命名障碍。听理解障碍大多数障碍较轻，对执行复杂的口头指令明显困难。阅读较好，对文字的理解差，有不同程度的书写障碍，自发书写障碍最突出。李鸿智（1988）报告左大脑壳核梗塞引起以失写为主要症状的病例，提示皮质下结构参与书写行为。

（2）病变部位 基底节区包括尾状核、苍白球和壳核，内囊与之毗邻结构，病变往往使其同时受损。优势侧内囊壳核病变向前向上扩延时，可有语言缓慢，流利性差，音韵或构音障碍。当病变向后发展，涉及白质及颞叶颞部时，表现为对言语理解障碍突出，但口语流利性好。当病变向后、向前均有延伸时，表现为完全性失语的特征。非优势侧基底节内囊区病变时，通常无失语症。

（单培彦）

第二节 失 认 症

一、认知活动与失认症

（一）认知

认知是人脑具有的一种高级神经心理活动（是通过感官感觉到事物的存在，并进行认识）。将我们自己的身体作为一个确定的空间的认知，对体外空间的认知，将环境中各种物体作为不同的实体的认知，都是人类在后天的生长发育过程中，通过不断积累的生活经

验及教育的作用所获得的心理方面的品质。认知需要将知觉信息经过与记忆经验有关内容的思维活动分析综合反复比较加以判断后做出。认识某一事物就是能在众多的事物中将该事物辨认出来，也就是将当前的知觉经验与已往的全部经验对照后的结果。心理学强调各种模式的感觉运动本质，即对事物的认识是通过多种感知觉信息会聚加工而成，外界事物经过视觉、听觉、嗅觉等特殊感觉或触觉、温度觉、肌肉深感觉、关节位置觉等一般深、浅感觉等冲动以物理化学方式沿感觉神经传入，经丘脑到大脑而达到感觉的深化或知觉。事实是认识与动作是密切联系的，看到物体和摸到物体都是一种动作的延伸，知觉的体感方面及视觉方面统一成为一个惟一的感觉运动性模式，即事物的外形，对一个事物作知觉性辨认时，“认知性”一刻也不能与动作分开。动作就是指手的触摸或注视时眼睛的探索性运动，机体通过动作来探测物体的各种质地。

（二）认知过程

对事物的认识首先要经过感官获得外界的各种信息，即刻的感觉信息与以往的经验（即记忆印象）进行比较，并与其他感觉（如听觉、触觉、嗅觉、味觉）所感知到的印象，按其相互的联系整合为一个整体，通过联想形成对该事物的认识。其过程分为感知阶段和联想阶段。

感觉是人们借助于视、听、嗅、味、触等感官及内感受器感知外界事物和躯体内部器官的活动状况。人对客观世界的认识过程是从感觉开始的。感觉是对外界事物的个别属性的反映，是人类最初级的心理过程，而其他一切较高级复杂的心理活动，如思维、情绪、意志等，都是在感觉所获得的材料的基础上产生和发展来的。所以，人们对客观世界的认识活动，首先是从感觉开始的，根据感觉的性质可以把感觉分成两大类：外部感觉和内部感觉。外部感觉接受外部刺激，反映外部事物的属性，包括有视觉、嗅觉、味觉、皮肤觉；内部感觉接受机体内部刺激，反映身体和运动以及内脏不同状态的感觉，属于这类感觉的有运动感觉、平衡觉、内脏感觉。在实际生活中，物体的个别属性并不是单独被反映的，而是作为物体的一个方面而与整个物体同时被反映的，因为物体的个别属性并不能脱离具体的物体而独立存在。人在认识世界的过程中，不仅形成了属性和物体间关系的经验，而且形成了物体各属性间关系的经验。在正常情况下，人们看到的并不是单纯的不同形态，不同颜色，而是一本书，一张画，听到的不仅是高低不一或音色不同的声响，而是人的歌声或者机器的轰鸣声。这些都是通过知觉的作用而获得的认识。这种对客观物体和机体自身状态的感觉和解释的过程就是知觉。知觉并不是各种感觉的简单总和，而是借助于过去的经验，在大脑中综合物体的不同属性，不同部分及其相互关系，而形成的对事物的完整的反映。因此，感觉取决于客观刺激的物理特性，相同的刺激会引起相同的感觉；而知觉则要受个体经验和态度的影响。同一事物，不同的人对它的知觉会有差别，感觉的材料越丰富，知觉也就越全面和细致，实际上，人们都是以知觉的形式把客观事物反映到意识中来的。

认知活动是由大脑的不同区域参与完成的：①初级感觉区：大脑的视觉、听觉、躯体感觉等初级感觉区分别接受不同的刺激，可出现眼前闪光、星火、色变等非成形视觉异常，耳听到“丝丝”、“沙沙”、“隆隆”等异常声音，肢体发麻、针刺、触觉等躯体感觉异样。初级感觉区的破坏使传入的冲动无法在大脑内产生感觉；②感觉联络区：抵达大脑皮质初级感觉区的信息，再传到相邻的感觉联络区（视觉联络区、听觉联络区、躯体感觉联

络区）才成为被理解的“成形”的知觉，这种知觉是单一的，出现的视像没有声音，听到的声音不伴视象，如果初级感觉区完好，而感觉联络区受破坏，患者能感受到刺激，但不具体，“不成形”，所以对这些感觉也就不能理解。例如左侧颞叶初级听感觉区完好，而相邻听觉联络区破坏，患者听到语音或声音但不知含义。如果中央后回初级躯体感觉区完好，而相邻的联络区破坏，患者就失去对感觉的成形感，对自己身体发生形体异常的感觉（体像障碍）。感觉联络区虽使感觉上升到“成形”，并不具备有声有色有情的高级的复合知觉；③感觉总联络区，颞上回后部的角回前部，特别是优势半球，汇总来自顶叶躯体感觉联络区、颞上回听觉联络区、枕叶视觉联络区的信息，深化达到较完整的知觉，此区称“感觉总联络区”。它与大脑皮质的其他区有广泛的联系，通过颞叶与海马、杏仁核、丘脑背内侧核以及大部分边缘系统有联系。总联络区不仅把各感觉联络区来的信息加以综合，而且与颞叶内侧的有重要记忆认知功能的海马区相联系，与经验记忆对照比较得到较完整的知觉，然后做出行为反应。两大脑半球都能成为加工认知活动的物质基础，但语言在物质世界的分化认识中获得了主导作用，此时认知就是能够命名，能命名就表示已经认识了，因此，语言的优势半球同样成为大部分认知活动的优势半球。感觉总联络区病变可出现感知分离——失认现象。

（三）失认症的概念

失认症（agnosia）是感觉到的物象与以往记忆的材料失去联络而变得不认识，即认识不能。它是指由于大脑局部损害所致的一种后天性认知障碍。患者面对某物，能通过其他感觉通道对它进行认识，而唯独丧失了经由某一特定的感觉通道和相应的感官认识自己所熟悉的物品、自体或视觉空间的能力。这种认识不能并非由于感觉、语言、智能、记忆等障碍所致，也不是由于患者不熟悉该物体所致，常由大脑半球特定的功能部位受损所引起。大多数失认症的表现形式是特异性的。失认症与其他大脑功能异常一样，也是有两大脑半球的不对称性。

临床上对患者的认知程度，常用能否对感觉刺激正确命名；能否演示它的用途和使用方法；能否从一系列刺激物中选出所指定的刺激来确定。能命名只表示认知的一个部分。失认和失命名是两种不同的心理障碍，不能命名并不意味着不能认知，失认症患者对物品的称名、用途的描述、使用方法的演示以及物与物的匹配试验等均不能完成，而失命名患者除不能称名外，能正确地完成物品的使用及上述试验方法，因此，两者需要鉴别。

二、失认症的分类、临床表现

（一）失认症的分类

失认症是一种特殊病种，临床上很少见，它有各种不同的表现形式。对于失认症，目前尚未有一种公认的分类标准，采用不同的分类或是基于人们在临床应用的方便；或是按照神经心理研究历史上的习惯。目前在神经科临床，从应用方便的角度出发，对失认症的分类往往按以感觉通路认知过程来分类。此方法便捷实用，依据患者对哪个感觉接受的刺激信息不能认知，便可以区分出不同的失认类型。常见的类型有：

1. 视觉失认症

（1）视空间失认症

（2）面孔失认症

(3) 颜色失认症
(4) 物品失认症
2. 听觉失认症
(1) 环境音失认
(2) 失音乐症
(3) 纯词聋
3. 触觉失认症
4. 体像障碍
(1) 自体部位失认
(2) Gerstmann 综合征
(3) 疾病感缺失
(4) 幻肢症与动觉性幻觉
(5) 偏侧躯体失认
(6) 异处感觉

(二) 视觉失认症 (visual agnosia)

视觉失认症是失认症中较为多见的失认类型，是患者不再能够通过视觉来辨认或辨认不清他以前毫无困难就可以辨认出的事物。这种视觉性失认不是由于患者的视力有障碍，也与患者的思维推理能力无关，是一种因大脑局部病变所致的，以视觉这一单一的感觉形式为中介的后天的认知障碍，患者不认识视觉对象，也不能描述或命名所见到的物体，但可通过触摸或听到声音辨认出视觉失认的对象。视觉失认包括以下几种失认类型：

1. 视空间失认症 (visual-spatial agnosia)　临床表现：视空间失认症的特点是与视空间感知障碍有关的一种地域性解体。患者不能对空间方位进行辨别，在一个非常熟悉的街区中也会迷路。患者可能认识这是哪栋楼、哪家商站、哪座广场，但却不能利用这些标志物，从细节中辨认出他在哪个方位，也不能从一个地方走向指定的地点。患者往往不会利用空间环境的信息来进行定位，不会观察四周，进行有目的性的探测，无法通过对视觉迹象的重构来完整地辨认所在的场所。他在病房的走廊里会迷路，进入了别人的房间，甚至在自己住的房间里也辨不清方向，对眼前的物品要长时间的去寻找，其探寻的目光显得没有条理，最终目光巧落到要找的物品上才能成功。这种障碍也扰乱了患者就餐时的顺序，由于不能很好地标定餐具和食品的方位，常弄得盘子与碗、菜与稀饭混杂在一起，满桌子都是食品。

部分患者视觉感知的缺陷常伴有视觉记忆的障碍，他不能说出室内家具的空间排列，不能说出居住房子周围的主要建筑物和街道，也不能在地图上指出城市的位置，说明患者的描述与记忆障碍有关。

2. 面孔失认 (prosop agnosia)　临床表现：此型失认症少见。面孔失认是指患者在看到熟悉的面孔时认不出是什么人来，严重时连自己的亲属及好友也认不出来，甚至分不出男人还是女人，从镜子里也辨认不出自己的面孔，但是患者能从其他感觉信息中认出人物来，如头发的颜色、发型、眼镜、首饰等，如果熟悉对方的声音，则能从谈话声中辨认出来，他对熟人的讲话声或其他熟知声音的辨别能力没有一点障碍。

3. 颜色失认 (colour agnosia)　临床表现：患者视力正常，病前也没有色盲，病后失

去了对颜色的认知能力。一般情况下，颜色失认很少由患者自己主诉，而是通过一定的测查或偶然被发现的。表现有三种形式，一是不能认识颜色，患者将各种颜色都看成是深浅不同的灰色，但白色和黑色常被保留，患者能看清目标，看出有着色，但分辨不出颜色。颜色失认多见于对蓝——绿色的认识不能，而且恢复也慢。二是颜色的命名障碍，患者对颜色的感知是正常的，有的患者对颜色的分类并无困难，但对所示的颜色不能命名，也不能指出检查者所说的颜色，在颜色的配对测验时有明显的错误。

4. 物品失认（visual object agnosia）

临床表现：患者能看到各种物品，但不能通过视觉认识物品，不能说出它的名称，也不能对它的性状进行描述，更说不清它的用途，甚至也不能按检查者叫出的名称和说明的用途靠视觉从数个物品中挑出正确的物品。患者通过视觉不能认识物体，改用手触摸或听物品发出的声音即可认识该物品。对面孔的失认往往伴有对物品的失认。

（三）听觉失认症

是指患者听力正常，能听到各种声音，但不能依靠听觉辨认或辨认不清各种原来自己熟悉的声音。常见三种形式的听觉失认症：①环境音失认（auditory sound agnosia）：患者表现对已往生活中熟知的声音不能辨认，如闹钟声、摇动的钥匙声、倒水声、切菜声、汽车的鸣笛声等，这种选择性的非词语声音的认知障碍又称为环境音失认，临床上较为罕见；②失音乐症（amusia）：一般而言，对音调及乐器音色认知是右颞叶的功能，而对节律的认知则需两半球的共同参与，音乐是一个很复杂的神经心理活动，就不同个体而言，“音乐素养”有着极大的差别。失音乐症患者，能听到乐曲的声音，但不能认知，要求患者哼唱歌曲时，他或是不能唱，或是难以跟随乐曲的节律，观察患者的发音是哼哼叽叽的，单调的，音色差，句子间的标点停顿也不会，不能改变音调及声音强度。有的患者不能唱歌，只背出歌词；③纯词聋（pure word deafness）：指患者对言语声音选择性地识别障碍，对日常口语的听觉失认。其听力正常，能准确判断声音的方向，对周围环境音及非语言声音的性质（如男声、女声、敲门声、人学猫叫声、乐曲旋律声）能进行正确辨认，但听不懂语言的内容。改为书面文字，阅读理解好。纯词聋并非真正“聋”，详细的听力检查证明没有外周的听力障碍，属于特殊的对词语的听失认。

（四）触觉失认症（taetile agnosia）

患者的初级感觉、触觉、温度觉、痛觉及本体感觉正常，但不能通过用手触摸的方式去认识感觉到熟悉的物体。在闭眼的情况下，患者对手里所握持的物体不能辨别其形状、大小、重量、温度、质感等，甚至在皮肤上写字也不能认知。有的患者仅感到手中有物但不能定性，有的可形容物品的个别属性，但不能辨别究竟何物。触觉失认一般仅发生于与优势半球同侧的那只手，较少情况下两手同时受累。触觉失认患者如果没有命名障碍，看到物品时或听到物品固有的声音时可辨认出该物品并呼出其名称。

（单培彦）

第三节 体像障碍

一、概述

体像是指人对自体各部位的存在、其在空间的位置以及各组成部分之间关系的认知。

人对体像的认识是通过视觉、皮肤感觉以及肌肉、关节和迷路来的本体感觉等感觉通路传导的冲动经由丘脑腹核到达顶叶缘上回而被感知的。体像障碍（disturbances of the body - image）是脑损害后患者对自身空间表象的认知障碍，是一种综合的、复杂的失认症，通常是由顶叶功能受损所致，多发生在非优势侧——右顶叶病变时更为突出、Lhermitte（1942、1952）第一个发表了关于体像障碍的系统性研究，Critchley（1953）指出辅侧顶叶损害最易发生体像障碍，并依据体像障碍的不同表现进行分类，他们的研究结果为认识体像障碍提供了途径。我国李大年（1964）对8例急性脑血管病患者表现的各种类型的体像障碍进行了详细的分析报道，指出体像障碍是一侧半球广泛损害的结果，该半球特别是顶叶具有认知体像的机能。Critchley对体像障碍损害的解剖部位归纳为：①广泛的脑损害；②右侧顶叶而无特殊区域；③右侧丘脑；④右侧丘脑 - 顶叶，尤其是缘上回纤维；⑤右侧顶叶及丘脑同时受损；⑥胼胝体纤维。也有研究者强调左半球损害所致的体像障碍，主要损害在左顶颞枕叶，特别是顶下回的皮质及其所属的白质、皮质下基底节及丘脑。对多发性硬化所出现的体像障碍，有尸检发现大脑、脑干、小脑及脊髓皆有病灶。

Dendy - Brown（1952）根据Tackson的概念，认为概念的形成须经过以下阶段：①周围至丘脑；②通过顶叶皮质的综合作用产生知觉；③形成概念，达成象征性思维，进而发生运动与语言。Gerstmann认为，视觉、触觉、本体觉（包括前庭）以及其他感觉（如内脏感觉）都在形成体像的整合作用中起着重要的组织准备工作，并认为体像障碍是由于感觉接受和精神形象之间的联系被中断，使“整合连锁”受损害的结果。Gerstmann认为患者心理、病前性格、情感表现及既往经历与发病有关，并指出左半球的损害，症状是两侧性的，它损害了概念——象征性机能，发生真正的体像障碍，而右半球损害其症状只在一侧，是由于知觉——认识机能受到损害，他强调手指失认症具有初级的概念——象征性障碍的意义，因为对手指的认识在机能上是最分化的，也最易受损害。Ullman指出“偏瘫不识症”表现为一过性的没有肢体或肢体离开身体等感觉，认为这是由于从其他感受器来的感觉能够矫正上述不正常感觉，如不能矫正，便在意识中出现偏瘫不识症。与体像障碍同时发生的偏瘫、偏身感觉障碍，同向偏盲与症状的形成有关，它表明有视觉、运动觉、触觉等基础感觉的参与。对于幻多肢（常觉幻三只手）与以下二个因素有关：①运动及感觉在恢复，而非功能的完全丧失；②有感觉系统机能亢进及异常，如感觉过敏、疼痛、感觉异常等。体像障碍必然与感觉分析器的机能紊乱有关，因为它们是复杂的大脑机能的基础，体像障碍可能是在病态的基础感觉上发生分析与综合活动的障碍，表现出知觉 - 思维过程异常。

二、体像障碍的分类、临床表现

体像障碍尚无统一的分类，常见的类型有：

（一）自体部位失认症

自体部位失认症（autotopagnosia）是指患者不能够正确地说出自己身体各部位的名称，也不能根据名称指出各个肢体所在的部位，甚至可能否认自体的某个部分（如上肢）是属于自己的，在各种自体部位失认中，手指失认是最常见的。

自体部位障碍可以扩展到对别人身体或者人体模型的身体各部分也不能辨认和称名，认为这是患者丧失了对身体的视觉想象能力。临床上纯粹的自体部位失认是罕见的，总是

出现在一系列其他障碍中。Ogden的研究结论是自体部位失认反映了一种独立于一般智能减退、失语、失用以及将整体分解为部分的能力丧失的障碍。关于自体部位失认的确切的解剖定位，认为总伴有优势半球的顶-枕-颞区的损害存在。有研究者推测存在着一个贮存于脑内身体部分及其空间、功能相互联系的概念化的代表区，并假定其位于优势半球的后部顶叶区。

手指失认是患者对自己的手及其他人的手的各个手指的认知、鉴别、命名区分有障碍或者能力有丧失，是一种轻度的自体部位失认，但也有自体部位失认的患者，其手指识别能力保留。这种障碍的病灶定位于优势半球角回周围的顶枕叶交界处。

（二）Gerstmann综合征（Gerstmann syndrome）

Gerstmann综合征由Gerstamnn 1924年首先报道，临床包括四大症状，手指失认、左右侧别定向障碍、失写症和计算不能。多见于右利手人的优势半球枕叶、顶叶皮质之间，特别是角回病变，常因该区皮质或皮质下颅内肿瘤性或脑血管性病变所致。手指失认的表现是患者不能将自己或他人的手指进行辨认、命名和区别，不能从多个手指中找到要找的手指。Schilder（1932）指出手指机能的障碍有：①视觉手指失认症，其损害接近于枕极；②手指失认症，其损害在角回及第二枕回之间的过渡区域；③构成性手指失认症；④手指选择性失用障碍，损害在缘上回，部分患者有手指失认，但无失写。左右定向障碍是不能确定自身和他人身体的左、右侧别。李大年等（1959）报道了一例Gerstmann综合征，专门描述了左右侧别定向障碍，患者对于左侧灯亮及右侧灯亮能相应地、正确地用左手及右手示意，但对“左边灯亮”及“右边灯亮”的语言刺激则不能建立暂时性的条件联系。作者改用写着“左”，“右”字的纸片令患者指出左手或右手，大多数正确，表明左右侧别定向障碍，主要是第二信号系统听觉分析器的障碍所致。失写症属于失用性失写，其特点是自发书写和听写严重障碍，而抄写功能相对好，常有字的遗漏，字体难以辨认。计算不能是由于失去了对数字位数的概念，不能正确地书写数字，数字的位置错乱，而丧失了运算能力，对口头计算和运算口诀表的应用也错误百出。许多学者认为，Gerstmann综合征是一个独立的综合征，更进一步的研究表明，该综合征并非不能变更的独立疾病，部分患者可只出现其中的1个或者2~3个症状，或合并有失认，失读，失用及忽视等表现。

（三）疾病感缺失（anosognosia）

疾病感缺失又称病感失认，是指不能知觉缺陷或否认缺陷，而感觉不到疾病。临床上通常指偏瘫疾病缺失感，是严重偏瘫患者的一种特殊态度，患者否认或拒绝承认偏瘫的存在。当询问患者偏瘫肢体情况时，他往往回答是好的或推称没有过去强壮，如果要求患者活动他的偏瘫肢体，他的反应是出示健康侧的肢体来顶替。检查者强调“把你的左手拿出来给我们看一下”，患者抬起右手，当你明确的告诉患者这不是左手时，患者依然伸出右手。又问患者“你的左边是不是瘫痪了？”患者立即活动右手以明确的否定来回答。有时患者可认识到他左半身的不方便，但却归之为肩关节风湿疼痛、项背部的沉重感等理由，当别人帮助他坐起或翻身时，他仍声称人们的扶持是因为他太疲劳了。有时患者对疾病的无动于衷是相对的，并不真正的否认，而只是不关心并贬低其重要性，称之为疾病漠视（anosodiaphoria）。

临床上偏瘫的疾病感缺失并非少见，呈阶段性，常与严重的偏瘫，偏盲及偏身感觉障碍有关。大多数研究者认为，这类障碍与顶叶皮质、顶叶皮质下、丘脑区域或这几个部位

联合区的受损害有关，可以肯定的是在左半球顶叶皮质是主要的部位。

（四）幻肢症与动觉性幻觉（phantom limb and kinesthesic hallucinations）

幻肢症是躯体幻觉的一种类型，是指截肢后的肢体，其缺损的部分依然存在或幻有多肢现象，如三只手。幻肢现象可以持续很长时间，甚至终身存在。截肢后幻肢症的患者，会出现各种各样的错误，他“忘记”了自己的一条腿已从膝下锯掉，企图站起来行走，故经常发生跌伤；或用幻肢“做”各种各样的运动，并且可以按自己的意愿来“活动”幻肢。动觉性幻觉是指患者印象中感觉肢体发生了转变，转变可以是体积的改变，如肢体增粗，长度、重量的改变，肢体的异常增大或变小，以及错觉性移位。如果要求患者用力屈曲他的左上肢，患者坚信他的胳膊已按命令所指的方向移动位置，但事实上没有移动或只是稍微地移动了一点。躯体的幻觉在眼球、牙齿、外生殖器及女性乳房丧失之后也会出现。

（五）偏侧躯体失认症（hemiasomatognosia）

偏侧躯体失认是患者对他瘫痪的半身不承认是自己的而是别人的。当把患者的左手放在他保留着的右侧视野中或放在他的右手上时，患者却说成是他人的手。当健侧肢体在床上碰到瘫痪肢体时，患者吃惊地体验到在他身旁有一个陌生人的躯体存在，把病灶对侧的肢体误以为是别人的。将左手放在患者胸上时，患者称不知道是谁的手，常用右手把它拿开，并认为是别人在戏弄他而生气。有时患者可对其一侧肢体不予关注，表现出刮胡子刮一侧面部，躺在床上盖被只盖一侧身体。偏侧肢体失认症常伴也可不伴偏瘫，在没有偏瘫的情况下，患者也不能自发地移动病灶对侧的肢体。此型失认症主要由右侧顶叶皮质病变所致。

（六）异处感觉（all oesthesia）

当刺激患者病变对侧肢体时，他认为是病变同侧肢体被刺激。一般要给予较强的刺激或掐捏皮肤时方可引起病变对侧感觉，此时患者不能确定皮肤刺激的位置，如在脚上刺激，他往往回答说是在手上或脸上或对侧脚上受刺激，这类障碍给予单侧刺激有时双侧都有受刺激的感觉。常见于双侧大脑半球病变，尾状核病变，脊髓病变，如多发性硬化症。

临床病例讨论

病例1

病历摘要 女性，19岁。3年前突然感到右颈肩后部发痒麻木，用手抓破右耳后的皮肤，曾发生数个小疱，以后自行愈合。半个月后麻木逐渐扩展到四肢，并且右上肢完全不能活动，右下肢及左上下肢肌力减退。曾有一度小便困难及饮水呛咳，患者有时感到右上肢脱离身体而扭曲着压在背后或放在胸前，但实际上患者是平卧而右上肢置于身旁床上。此外有时感到右上胸部变小塌陷及腰部变得极细。上述感觉每次出现1小时左右，每日发生多次，持续1周而消失。经用氢化可的松治疗后，历时月余而痊愈。

3个月前在一次生气后视物成双，经常有呃逆及眩晕发作，吞咽费力及颈后疼痛，四肢相继麻木及无力。右侧上下肢阵发性痉挛发作且伴剧痛，每日发作5~10次。

入院检查 体温、血压、心率、脉搏正常。心、肺、腹无异常发现，视力及眼底正常，眼球向各方向注视有水平性眼球震颤。右上下肢肌力3级；左侧4级。右上下肢肌张力增高。四肢肌腱反射亢进，右侧Hoffmann氏征阳性，两侧未见深浅觉障碍。闭目难立

征阳性。脑脊液检查：胶体金曲线为0002321000，余无异常。诊断：多发性硬化。经口服泼尼松、卡马西平、维生素B_{12}等治疗后，痛性痉挛消失，其他症状好转出院。

5个月后随访检查仍有复视，向两侧侧视时有水平性眼球震颤，有颈部痛觉过度，右面及右上肢痛觉减退。四肢肌力正常，无病理反射。

病例2

病历摘要 女，30岁。患者于一年前突然发生双下肢无力，4天后来我院门诊检查：两下肢肌力4级，自胸$_5$节段以下痛、触觉减退，深感觉无障碍，未引出病理反射。经肌内注射维生素B_{12}等药，历时40余天，基本痊愈。后因左眼急性麦粒肿，并波及左眼眶周围和面部肿痛而肌内注射青、链霉素，好转后又迅速发生两下肢严重麻木，完全瘫痪，并有大小便潴留。从此常感到两下肢脱离躯干而"飘浮"于床上，足部位置高于髋部，有时感到双下肢分开置于床上。当患者用眼观察瘫肢时，仍能认为双下肢是伸直平放在床上，但只要目光离开下肢，即有上述感觉出现。患者对此感到恐惧，以致不敢自己用手触摸自己的腿部，触之则感到双腿不属于自己。此外当患者坐着时，感到如坐在一只皮球上。上述现象每次出现持续约数分钟至10余分钟，每日出现数次，历时半月而消失。以后大小便潴留也迅速改善，并逐渐能够扶杖行走。本次入院前1个半月突然发热体温38.5℃，1天后转为持续低热约1个月，同时两下肢再次渐渐完全性瘫痪及小便困难。

入院检查 体温37℃，血压120/80mmHg，脉搏80次/分，呼吸20次/分，心、肺及腹部无异常。眼底、脑神经及上肢皆正常，两下肢屈曲性瘫痪，肌力0级，肌张力升高，膝踝反射亢进，两侧腹壁反射消失，Babinski征阳性。右侧自T_2、左自T_4节段以下痛觉消失，深感觉正常。脑脊液检查及脊髓碘油造影无异常，胸椎正侧位X光片正常。诊断：多发性硬化。经服氟美松1.5mg，一日3次，共2个月后，两下肢肌力恢复至2~3级，肌张力降低，余无变化。

讨论 2例患者病程有明显的复发和缓解，临床表现在中枢神经系统有两个或两个以上的病灶可诊断为多发性硬化。患者在病程中所表现的体象障碍特点，有自体躯干扭曲变形，胸部变得极小凹陷，臀部肥大，腰变细，或者肢体的空间位置变异，双下肢脱离躯干而"飘浮"在空中，或感双下肢移动，离开床面，足部位置高于髋部，这种感觉障碍呈发作性出现，每日数次，每次持续时间数十分钟，长达半月。2例患者体像障碍以动觉性幻觉为主要表现，其中一例临床以脊髓受损为主。Conomy将脊髓损害所致体像障碍的临床表现分为三类：①对身体所处空间关系的知觉障碍（本体感觉性体像障碍），即对患肢及躯干的位置失去认知的能力，如认为瘫肢"飘浮"于床上或将平放的瘫肢认为是处于直腿抬高的姿势；②对身体的姿势及运动的知觉障碍（运动性体像障碍），即对瘫肢肌肉的运动觉失去认识的能力，如认为瘫肢不与躯干相连而位于身体之上、卷曲在身体之下或呈特殊的姿态；③对身体的体积、大小和连接性的知觉障碍（躯体性体像障碍），如认为腿或脚变大等，依据作者描述，本例患者有变形性知觉障碍（对瘫肢及躯干的大小，形状及体积发生异常的认识）和离体性知觉障碍（认为瘫肢与躯干脱离关系）。

病例3

病历摘要 男性，53岁，右利，小学文化。3个月前因头痛，呕吐伴右侧肢体无力，颅脑CT检查显示左顶叶占位性病变行开颅手术，左顶部瘤体2cm×2cm×3cm大小，与侧脑室及丘脑黏连，完整取下。病理检查为星形胶质细胞瘤I级。术后患者除遗有右侧偏身

感觉障碍及右侧轻偏瘫外，语言正常。入院前1天患者睡眠中突然叫喊，言语含混不清，对家人的问话及关心毫无反应。在送医院的途中发作右侧肢体抽搐，经治疗抽搐停止，意识转清晰。入院查体：神志清楚，视力正常，无视野缺损，右侧鼻唇沟略浅，听力正常。Rinne、Weber、Schwabach试验均正常。右侧肢体肌力Ⅲ～Ⅳ级，右侧腱反射活跃，未引出病理反射，右侧偏身感觉减退。实验室一般检查正常。颅脑CT显示左顶枕部、半卵圆体后部低密度灶，与手术后CT复查结果相同。脑电图异常，提示左中央病变，脑地形图表现左顶、枕及后颞频段能量增高。左中央θ、α和β频段能量高于右侧。

采用汉语失语检查法对患者进行语言检查。最突出的表现是不理解他人语言，对提问或答非所问，或称“不知道”、“不懂”。但如以书面提问或看图说话则谈话能完整地表达。语言流畅，语调及发音正常。偶有虚词及找词困难。系列语言好。听理解障碍最突出，患者几乎不能执行所有听理解的测试，重复测试也只完成“请指鼻子”、“指火柴”。虽对语言内容的理解有障碍，但可判断出声音方向及家人说话的声音。如家人在其背后说话，他能立即说出谁在说话，但不理解说话的内容，叫他的名字也听不出。医生以同样的方法测试，患者则说不知是谁在说话，更不知说什么。20天后患者听觉开始改善。非语言声音的测定：患者对狗、猫、鸡等家畜声音（录音）能立即正确说出是什么叫声，甚至能辨认出人学猫叫声。对某些环境音如电话铃声、敲门声、汽车喇叭声（录音）也能很快做出正确判断，乐曲旋律在注意听之后也能正确判断，并能说出是男声唱还是女声唱。对患者进行声音方位的测定表明患者能分辨出声音来自何方，并能区别亲属和医生的声音，但对词语内容仍不能判断。

讨论 本例主要特点：自发谈话及看图说话正确。听力正常，能准确判断声音的方向及辨别家属说话的声音，对周围环境音及非语言声音的性质能进行准确的判断，但不理解说话的内容。所有经口语提问的作业几乎完全不能执行，但可按照书面指令正确执行。由于听理解障碍使复述非常困难。本例听指令命名不能与其听理解障碍一致，改为书面指令命名正常。

根据患者具有正常的听力，能正确判断非词语声，如动物鸣叫、熟人的声音、男声或女声唱歌等，但不能理解词语内容，也不能复述口头言语，而视读及其他语言功能基本完整的特征，诊断为纯词聋。该综合征虽少见，掌握这一特征诊断并不困难。

已有许多报道，病灶一般位于左半球后颞叶深部，累及Heschl回或侵犯携带听纤维进入初级皮质的纤维，而Wernicke区及听联合皮质不受累。本例患者为左侧顶叶肿瘤，手术切除后遗有左顶叶皮质、皮质下低密度区，部分累及枕叶，约3cm×4cm×3cm大小。颅脑CT虽未显示明显后颞损害，推测该部可能有缺血性病灶及低灌注区的存在，因为都是低密度灶，难以区分原灶与新灶。1个月后患者听理解有进步，说明周围低灌注区血流有所恢复；但由于梗塞灶的存在，临床症状只是改善而未消失。

（单培彦）

第四节 失 用 症

一、概 述

人类在发展过程中，由于模仿行为，学会了各种生产活动中和日常活动所必需的动

作。后来这些动作便由于长期运用成为习惯性，达到显著的自动化程度，在这些复杂的动作中，运动器官的运动觉刺激（本体感觉）发生着负反馈性影响，对习惯性动作进行自动调节。运用是指人类在外界刺激下或内在的神经冲动下，通过大脑的高级神经控制运动神经支配若干肌群协作收缩，进行有目的的、合乎内外要求的、有正确秩序的活动，产生有效动作，其基础为必须有信息的输入（感觉），运动实施中信息传出（运动）系统的完整，需儿童自幼在生活中对周围事物不断探索、不断学习操作精炼而成，是长期学习的结果。

（一）定义

失用症（apraxia）即为运用障碍，是指脑损伤后大脑高级部位功能失调，表现为不存在瘫痪和深感觉障碍的情况下肢体的运用障碍，是后天习得的、随意的、有目的性的、熟练能力的运用行为障碍。患者神志清楚，对所要求完成的动作能充分的理解，却不能执行，不能完成他原先早已掌握了的、病前能完成的、有目的性的技巧动作。这种失用不能用初级的感觉障碍和运动障碍来解释，也不能用痴呆、情感障碍、失语、失认、精神症状和不合作来解释。失用具体是指：①患者对言语不能产生正确有效的动作；②患者不能正确地模仿检查者的动作；③患者对其所看见的物品不能产生正确的应答性动作；④患者在实际使用物品时存在障碍。临床上，患者常注意不到自己的运用障碍，因失用患者的症状在实际使用实物时最轻，做主动的表演动作时障碍最重，大多数患者不经过一系列的测试就不易被发现，而易被遗漏。因此不能只做常规的神经系统检查，而应做有关的失用症的特殊检查，才能将其症状揭示出来。

（二）临床表现

患者运用障碍的具体表现有：

1. 面部运用障碍　先要求患者依据言语指令做出各种动作，再依据视觉指令模仿各种动作，如噘嘴、吹口哨、微笑、闭眼、皱眉、张口、闭口、摇头等。面部运用障碍是两侧性的，大多侵犯面神经所支配的肌肉。运用障碍对各种动作的影响是不一致的，其中一些运动受累，另一些则无恙，如患者可以吹口哨却不能咳嗽。有时患者不能随意去做一个动作，却在无意之中自动性完成。患者还表现动作倒错，如让其闭眼却伸出舌头。

2. 手的运用障碍　让患者进行以下动作：手指的内收及外展，手指分开及合拢，手的旋前及外转，拇指对掌，拍衣服，搔痒，指关节敲门，弹指，行礼和挥手，手的运用障碍特点类似面部。

3. 躯干和下肢的运用障碍　检查者可让患者做出以下动作：变换卧位，自卧位坐起，躯干弯向前方或侧方，散步，奔跑，独脚跳，用脚跟扣击地板，交叉两腿，身体左转、右转，脚在空中划圆圈或写一个字。运用障碍可仅限于一侧，两腿应分别进行检查。

具有运动障碍的患者，其行走是很特殊的，患者向前迈出一步即犹豫不决，继之用同一只腿再迈一步即停止；或者脚提起来向前迈出而空悬在那里，由卧位坐起时将两下肢举起但无躯干的运用参与。翻身运动时患者似乎忘记应当运动身体的哪一部分；用下肢写数目字或划圆圈时，患者胡乱移动下肢。

4. 物品处理的运用障碍　物品处理时运用障碍表现为，不能正确地使用某一物品来完成某种作业和动作。观察在非检查情况下患者如何使用物品，动作是否正确。检查时可进行一手测验和两手测验：一手测验可让患者投球、刷牙、梳头等；两手测验常用的项目是让患者划擦火柴，点着香烟或蜡烛和打结。如果没有物品，可在缺乏实物的情况下进行

想象的动作。一手测验时，患者常发生错误的动作，或者其手的动作笨拙；或者在错误的目的下使用某一物品，如用牙刷来梳头。两手检测要求完成的动作是较复杂的，需要按特定的顺序操作，患者往往不能正确执行，如点香烟时不能做出适当的动作，如不能打开火柴盒，或不能从开着的火柴盒中取出火柴，或划燃火柴后将其送入口中。严重的患者，动作可变为无目的、不定形的动作。

5. 绘画障碍 让患者绘一房屋、树木、剪刀和人物等，或者绘一几何图形。检查时要注意患者是如何进行绘画的。患者绘画时非常笨拙，笔下去是粗的和不平整的，线条堆于一起或相互交错，画出来的是难以识别的混乱图象。有的绘画非常简单，漏掉或移位是经常的，如将眼画得离开面部，或者由面部伸出手臂，或者画一房屋时将烟筒放于窗户上。绘画时患者对整个布局缺乏规划和预描。

6. 结构障碍 结构障碍主要表现为对多角度空间结构的综合不能。检查时让患者用火柴杆摆一简单的几何图形，或让他画一房屋，必要时要让其摆积木。当患者存在严重的结构障碍时，他完全失去执行任务的能力，或者拿着火柴杆、积木无目的移来移去，或者乱摆。抄绘和复制（按摆好的式样摆积木）时也出现同样的混乱。轻症患者动作很慢，一个简单动作都不肯定而且错误百出。绘画时线条不齐，出现长短、粗细、倾斜度和断续性现象，或其他不成比例、不成规则的变化。此外，各个构成部分虽然存在，但它们的相对位置则过于靠拢、重叠、分散、倒置，或对空间关系全然不顾，整个图象缺乏立体透视关系。

（三）解剖基础

运用功能从本质上是一种运动功能，与初级运动不相同，运用功能较初级运动功能高一层次，只有在初级运动功能完整的基础上，才能实施运用层次的功能，形成有效的动作；当两个层次的解剖及生理功能完整时，运用功能才得以实现。临床与实验研究的结果表明，大脑两半球的运用功能是不对称的，大脑皮质对自发性运动的控制起着关键性作用。主要有包括初级运动皮质（中央前回 Brodmann 4 区），和次级运动皮质（运动前区皮质 Brodmann 6 区，辅助运动区，顶叶后部皮质）。前者主要实现对运动的控制，损害后导致瘫痪，后者是运动的编程和计划，损害后表现为不能做某种条件下的动作，即失用。对大多数右利手者来说，左侧大脑半球为运用功能的优势半球，左侧顶叶缘上回是运用功能的皮质代表区，该区可能是所有感觉信息汇集最为集中的部位，从此区来的信息进一步通过不同属性路径传递到双侧运动前区，左侧缘上回可能就是“运用中枢”，左顶叶缘上回一方面与左额叶发生联系，同时发出联合纤维经胼胝体到达并支配右侧半球的缘上回，控制右侧半球活动，胼胝体在两侧半球的信息交流中起到联系和传递作用。左侧缘上回皮质或皮质下病变引起两侧肢体的运用障碍，当病灶扩大到中央前回时，患者可表现出右上、下肢偏瘫和左侧肢体的失用症。胼胝体内有病灶时，连合纤维中断，使右半球缘上回脱离左半球的影响，因而引起左侧失用症。同理右半球缘上回病变也可出现左侧失用症。

目前认为：①运动的编程是在大脑的新皮质，特别是顶叶，额叶的前区可能也有独立编程的能力；②两侧大脑半球均与运用功能有关，但优势半球在编制运动的程序上起主导作用，临床上，常见左半球受损后的失用症患者，而右半球受损后失用者比例较少。对影响运用功能偏侧化的因素尚未确定；③案例研究表明，某些脑区损害与失用症有关，主要包括缘上回及运动辅助区，但各区所起的作用不同；④左半球通过胼胝体将运动信息传递

到非优势半球，对非优势半球起主导作用，感觉信息由非优势半球传递到优势半球。故左侧大脑半球损害产生多种失用症，如意念性失用、意念运动性失用和结构性失用，右侧大脑半球损害仅易产生结构性失用和穿衣失用。

二、临床类型和表现

失用症的分类，或依据失用症的病理生理机制进行分类，或是依据所做的具体动作的特征进行分类。目前被广泛接受的常见的失用类型有以下几种：

1. 意念性失用症（ideational apraxia）　临床特点是对复杂精巧动作失去应有的正确观念。因此，尽管能做简单的动作，但在做复杂动作时，其时间、次序、动作的组合都发生错误，致使整个运动分裂和破坏，弄错动作的各阶段，把应该最后做的动作部分首先去执行等等。动作越复杂错误越明显，做日常生活中常用的简单动作可以正常，也可以异常。例如，让患者用火柴点烟，他可在火柴盒上不该擦的一面去擦火柴。或将火柴梗放在嘴上，却用香烟当火柴去擦火柴盒。患者用牙刷梳发，用饭勺刷衣，用筷子写字。这种患者常给人一种漫不经心或注意力极不集中的感觉。意念性失用症患者模仿动作一般无障碍。此型障碍常见于痴呆患者，也见于双侧顶叶局限性或广泛性病变时，如果是单一病灶性损害，也常在优势半球，并累及颞顶叶。

2. 运动性失用症（kinetic apraxia）　为最简单的失用现象，仅限于肢体，通常为上肢，一侧大脑皮质运动前区轻微受损，引起对侧肢体，尤其是上肢远端的运用障碍。对一般简单动作并无困难，患者对动作的观念是完整的，因记忆发生障碍，可表现为一侧手指动作笨拙，实施精细、快速动作或系列灵巧的单个手指运动障碍。重症患者往往不能做任何有目的的动作，只作出毫无意义的若干运动。例如让患者拿起杯子，他举起手来，而后分开各指，或者停止不动。运动性失用症可认为是一种感觉综合及运动表达性缺陷。见于缘上回受损，动作的分析和综合活动失调。

3. 意念运动性失用（ideomotor apraxia）　是最常见的失用类型，患者兼有上述两种失用情况，此症常见于两侧肢体。患者能做简单的动作和自发运动，但是不能完成复杂的随意动作或模仿动作，患者知道如何去做，也可以说出如何做，但实施时又不能完成。多见于面部和上肢。如令其用梳子梳头，他用手指代替牙刷，令患者用手指鼻，他却指耳。仔细观察可以发现，与正常手势相比，患者手势的变形、简化或断章取义，或者表现为持续动作，这类手势障碍是手势行为在空间、时间与躯体的关系上发生紊乱或有缺陷引起，因而不能完成动作序列。此型失用的患者在日常生活中并无困难，只是在医师进行这方面的检查时才被发现，故易被患者和家属疏忽。意念运动性失用常为双侧性，系左侧顶叶后及下份损害或双侧半球损害特别是累及缘上回时所引起。单侧意念运动性失用少见，病变可位于右顶叶，左顶叶及胼胝体。

4. 结构性失用症（constructional apraxia）　认为是一种结构活动障碍，发生于用二维空间（临摹图画，拼火柴棒图形）或三维空间（摆积木，建筑）来构筑各种各样的几何图形、图案，具体物品的图画或立体结构等具有空间排列关系的空间形态时。患者有自知力，可认识到自己的错误，却无法纠正。患者对各个构成部分有认识，对各个构成部分的相互位置关系也有所理解，但在构成整个完整体时空间的分析综合能力，尤其是综合能力处于失常状态。例如让患者进行房屋绘画、钟面绘画、写字、积木、火柴积搭等检查时，

可见到各个构成部分的形状、大小可能正确，但线条过长、过短、过粗、过细、过斜或其他不成比例，不成规则的变化。有的各构成部分尚存在，但相对的位置，或过于拥挤、重迭，或左右上下倒置，缺乏立体透视关系。患者甚至不能绘出最简单的图画，画人像时，能把眼睛画在头部以外。结构性失用症可出左顶区或双顶区或双侧顶叶后部病变引起。认为左与右侧大脑损害所致的结构失用可能不同，结构行为右大脑半球有优势，右脑损害更像一种视觉结构能力的障碍，左脑损害者的缺陷可能存在运动实施障碍的成份，但是无论是左或右侧脑损害者的结构性失用，都与视空间知觉障碍有关。

5. 穿着失用症（dressing apraxia） 指患者不能正确穿衣，是一种选择性的穿衣障碍。患者不能理解衣服的各个部分与自己身体各个部位的对应关系，因而不能正确地穿衣、裤、鞋、袜。穿衣困难表现为分辨不清衣服和各个部分，给患者一件打开的衬衣，他将衬衣翻过来，转过去，揉皱了还看不清从哪个方向穿进去，或者把一肢手臂穿到领子里去，或将衣服缠在身上。有的患者能把右臂穿进袖子里去，而让另一只袖子拖挂在身后，腿不会伸进裤腿，不会系扣、解扣和穿脱鞋袜。穿衣障碍一般为双侧性，是以视觉性空间障碍和体像障碍为基础的一种失用症，常在右半球损伤时出现，以右侧颞—顶—枕联合区病变为主，当病变为双侧时障碍更明显。

（单培彦）

第五节 遗 忘 症

一、记忆的生理和心理过程

（一）记忆的一般概念

记忆是在一种感知觉和思维基础上建立起来的精神活动，是构成智力的重要成分。过去感知过的事情、思考过的问题，经过一段时间后，其印象仍保留在头脑里，并在一定的条件下能重现出来（即所谓“回忆”），就是记忆。简言之，记忆就是获得的信息或经验在脑内贮存和提取的神经心理过程。主要包括获得、保持和提取三个阶段。

1. 获得 又称为识记，是通过学习对材料进行感知和接受，使它们储存在记忆中。周围环境中大量的信息，作用于人们的各类感受器，并通过感觉系统向脑内输入刺激信号。但感受器接受到的各类信息并不全部被识记下来，大量的信息作为无关信息被丢失，只有很少一部分被输入脑内进行加工。注意力对信息的获得有重要影响。注意力涣散，干扰信息的识记过程，可使记忆功能减退。

2. 保持 是获得的信息在脑内编码、储存及保持的阶段。信息痕迹的铭记和巩固程度可能与生活经验的影响以及是否反复应用密切相关。

3. 提取 是将贮存于脑内的信息，在必要时或在一定的情景下重新出现在意识中的过程。对记忆信息的提取有两种方法：①回忆是感知和学习过的事物不在眼前时，能重新把它们再现出来，如默写外文单词、背诵课文等；②再认是感知和学习过的事物重新出现在眼前时，能够识别出来。如曾听到过的曲调或见过的人的面孔、再次遇到时，可以想起是听到过或看到过的事物，回忆不同于再认，回忆一般比再认要难。这种差别主要是线索的可用性。进行回忆时，首先要在记忆里搜寻可利用的线索，然后才能做出正确回忆，如果线索丢失则回忆失败。而再认时，要辨认的事物或者存在于眼前或者是以另外的事物所

代替，在两种情况下，都提供出可以和记忆中保持的信息相比较的线索，因此再认远比回忆容易些。

获得、保持和提取三个阶段是密切联系的，通常获得的过程决定了保持和提取是否可能。如果在获得时，没有对材料进行适当编码，就不能保持，在提取时就会发生困难。另一方面获得又可能受到保持在头脑里其他信息的影响，而保持的信息若受到其他信息的干扰也会使提取发生困难。

（二）记忆的三个过程

刺激信息作用于大脑，留下了一定的影响或“痕迹”，形成记忆。根据记忆活动的特点又可将它分成三个相连的记忆过程，而每个过程又是对刺激信息加工的一个水平，通常将三个记忆过程称为感觉记忆、短时记忆和长时记忆。

1. 感觉记忆　是外界刺激出现后，一定数量的信息从感官进入脑内的瞬间过程，一般不超过2秒钟。在这个阶段，外界信息以感觉映象的形式短暂停留。随着时间的延长，它会变弱直至消失，此过程称为消退，从感觉记忆进入下一个过程（短时记忆）之前，在记忆系统中有一个重要的活动，是将当前感觉记忆中的信息与过去储存在长时记忆中的经验相联系，从而能叫出它的名称或理解其意义，也就是能对刺激信息做出识别，并且将刺激信息进行编码，使它能进入下一个记忆过程。感觉记忆在本质上都是电活动，是信息电变化过程，很容易被外界的电活动干扰，保持时间不长。对刺激信息的注意是识别的前提，因此它也是从感觉记忆进入短时记忆的基本条件。

2. 短时记忆　信息在感觉记忆之后就进入更高的加工水平。短时记忆不是以感觉的形式储存。它的保持时间比感觉记忆长，不超过1分钟。贮存在感觉过程中的感觉信息大部分迅速消退，只有得到注意和复习的小部分信息才转入并被保持在短时记忆中，短时记忆的信息量是有限的，测定记忆广度是确定短时记忆储存容量的一个方法。记忆广度是指将一系列项目呈现一次后，个体能回忆的项目数。实践证明，7±2个项目代表短时记忆容量的限度。记忆时要增加对新项目的识记，必须将旧的项目从短时记忆空间排出后才有可能实现。进入短时记忆中的信息只有经过不断复习才能保持，而且也是由于复习才使保持在短时记忆中的项目组织起来，进行分类编码，以增加转入长时记忆的机会。对语言材料的短时记忆，是用语音听觉方式对刺激信息进行编码和储存，字形和字义在一定条件下对短时记忆也有一定的影响。对于非语言材料的短时记忆编码，视觉形象起主要作用。

3. 长时记忆　是记忆最主要的组成部分，贮存在短时记忆中的信息经过复述，编码并与个体经验建立了丰富而牢固的意义联系，就可能转入长时记忆过程。并能使经验中获得的信息在个体需要时通过回忆和再认实现于意识中。长时记忆的时间为1分钟以上乃至终生。长时记忆的容量极大，包括人所经历的和记忆的一切经验。

为了将信息存入长时记忆，首先要对信息进行组织和加工，长时记忆的信息大多数以语言为中介进行编码，视觉表象也可作为编码的中介。被储存在记忆系统中的信息不断得到加工改造。由于种种原因，它们可能发生数量和内容上的变化。长时记忆的信息，以语义记忆和情节记忆两种形式储存。语义记忆是指对一般知识和规律的记忆，情节记忆是和一定的时间、地点以及具体情节相联系的记忆。

按记忆内容又可分为形象记忆，即以事物形象为内容的记忆；逻辑记忆是关于事物的意义、性质、变化规律等内容或以抽象概念和推理判断为内容的记忆；情绪记忆，指情感

或情绪变化为内容的记忆；运动记忆，指技巧和技能性的操作和运动或习惯性动作等方面的记忆。

（三）记忆的神经生物学基础

完整的记忆是在中枢神经系统所留下的痕迹，是条件反射的结果。痕迹储存在脑的什么地方，它的物质基础是什么，这是研究记忆要回答的关键问题。1929年，美国心理学家拉什利（Lashley）用老鼠走迷宫作为学习记忆的模型，然后破坏老鼠大脑皮质的不同区域，检查对记忆保持的影响。他发现破坏的区域越大，记忆丧失越严重，而和皮质损伤的部位无关，他认为，记忆痕迹是弥漫地贮存于整个大脑皮质内的，并不依赖于大脑的精细结构的定位。皮质损伤范围的大小对记忆的损害远远大于具体的损伤部位。此后人们从一例癫痫患者的外科治疗中开始发现人脑的某些特殊部位与记忆有关，为了制止患者严重的癫痫，手术者将他一侧边缘系统的一部分包括海马区切除，手术后癫痫好转，但记忆发生了障碍，患者不能学习新的知识，即使是简单的数字，也只能保持很短的时间。1959年米尔纳（Milner）研究指出脑内存在着与记忆有关的特殊神经结构，颞叶内侧损伤可引起严重的记忆障碍，海马神经元在短时记忆向长时记忆转化中起着关键的作用，但它并不是记忆痕迹的储存场所。

颞叶内侧部除大脑皮质外，还有海马结构、杏仁复合核以及各种传人和传出的纤维通路。以猕猴为实验对象的研究结果表明，损毁杏仁核对记忆功能没有明显影响，面损毁海马和杏仁核附近的皮质则对记忆有显著影响。研究者认为，记忆系统主要由海马结构及其邻近的皮质组成。20世纪80年代人们对短暂性脑缺血发作（TIA）伴有记忆障碍的陆续报道认为TIA发作后其神经心理学损害是广泛的、弥漫的，以记忆障碍最为敏感和突出。近年来的研究表明，脑内缺血敏感的神经元包括海马CA_1区的锥体细胞、颞叶皮质第3、5、6层新皮质神经元、纹状体神经元和小脑蒲肯野氏细胞，其中海马CA_1区的锥体细胞是对缺血最敏感的细胞。TIA发作后可导致该区明显的组织病理学改变，存活的细胞数下降，因而出现记忆障碍。

记忆是中枢神经元的整合，前额叶、颞叶下部及顶叶皮质中的部分神经元有“记忆”功能。记忆的细胞和分子基础定位于突触，记忆形成的基础是突触效应增强。刺激脑皮质所见到的脑电活动和节律性动作反应在中止刺激后的短时间内仍然存在，这反映神经功能通过皮质、丘脑多级神经元回旋网络通路。短时记忆反映感觉刺激在神经元回旋网络中的持续作用。短时记忆容易被抹去，任何新的信息的到达就会中断原先的短时记忆活动。长时记忆是大脑受信息反复刺激后在与记忆有关的神经通路上，特别在新皮质和海马结构上，发生物理化学和形态结构上的变化，使后来的信息传递得到易化。此易化的神经通路称“记忆痕迹”，神经通路内的信息称“记忆印象”。刺激信息是通过神经组织传递的，在学习记忆过程中，经常使用的突触前神经纤维终端数目增加并增粗，树突增密。Fuster认为，应把记忆细胞看成是广泛分布于新皮质中的神经元网络的组成成份，通过这些网络，使不同部位的神经元相互联系，从而为记忆提供物质基质。

根据学习过程中，脑内某些生物化学物质的变化推断，信息是以核糖核酸（RNA）、蛋白质等物质变化为基础的。1959年，海登（Hyden）等用大鼠做学习记忆实验，他训练大鼠在一条斜行45°的细钢丝上行走，然后从它的脑干前庭神经元中提取核糖核酸，发现其含量增加，而在脑的其他部位或未受过此种训练的大鼠脑内未发现这种变化。实验提

示，有机体可能是将学习中获得的经验以核糖核酸的形式储存在结构中。进一步实验发现，动物学习某种东西时脑内不同区域蛋白质的合成情况有变化。大鼠像人一样在取食时喜用某一前肢（左或右），实验者强迫大鼠用不惯用的前肢取食。在训练过程的不同时间内，给大鼠注射放射性物质。这种物质进入脑内，可集中在新的蛋白质合成的区域。结果发现，随着记忆活动的增长，蛋白质的合成部位也在变化。学习的初期阶段，海马是蛋白质合成的主要部位。随着训练，动物学会用不惯用前肢取食时，蛋白质在海马的合成活动减弱，活动似乎移向大脑皮质。认为长时记忆的生化反应发生在大脑皮质，特别是额叶和颞叶。

分子生物学研究表明，记忆过程也受兴奋性氨基酸、神经递质和神经肽的调节，乙酰胆碱能系统、去甲肾上腺能系统都与记忆有关。实验也观察到抗胆碱药物可干扰短时记忆。近年研究发现原致癌基因 C－fos 及其蛋白产物不仅参与细胞的正常生长、分化过程，而且作为细胞内信使参与细胞的信息传递过程。Rose 认为 C－fos 表达是反映细胞包括神经元活动的一种很好的标记。C－fos 表达的 fos 功能与“看家”功能有关，对神经元功能维持的存活是必须的。Nikolaev 等将鼠每天训练主动回避反应，他们发现在第一训练阶段 fos mRNA 水平明显增加，第 9 阶段时 C－fos 表达没有影响，当给训练了 9 天的鼠进行复合条件刺激时，发现感觉皮质 fos mRNA 明显增加。

记忆过程中神经生物学改变颇为复杂，兴奋性氨基酸、神经肽或递质等神经物质的变化最终都通过影响基因表达来实现对学习、记忆的作用。

二、遗忘的概念和表现类型

（一）遗忘的概念

遗忘是指一定时间内全部生活经历的记忆完全丧失或大部分丧失，对记忆的材料不能再认或回忆，或者表现为错误的再认或回忆。遗忘是记忆障碍的严重表现。遗忘有生理性遗忘和病理性遗忘：①生理性遗忘：指在正常状态时发生的遗忘。一般情况下，感觉记忆的信息内容停留时间很短暂，只是暂时登记一下，大部分内容会立即消失而遗忘，只有少量经过注意的信息才能进入短时记忆中。如果进入短时记忆的信息超过记忆广度的限度时则会丢失一部分，在记忆广度之内的项目如果不复述也会很快被遗忘，因此，短时记忆的内容也只有不断复述的一部分进入长时记忆。这种遗忘的原因可能有二种，一是记忆痕迹的自然衰退，随着时间的流逝，储存的信息由于不使用，被某种不清楚的生理过程所侵蚀，造成遗忘；根据 Ribot 氏定律，越是新近识忆的事物越是遗忘的快，遗忘的发展总是由近事记忆逐渐地发展到远事记忆；二是干扰：即新插入的信息项目将已有的项目排挤掉，研究表明，新插入的学习内容与原初学习内容呈中等程度相似时，产生的干扰最大，而插入的学习内容与原学习内容相同或完全不同时，干扰便不存在。另外，假若待插入的材料已熟练掌握，则干扰减弱，即比待回忆材料未完全掌握时为弱，这说明在不完全掌握的情况下，记忆痕迹尚未完全巩固，插入新材料，破坏了原初学习后所需要的保持期，所以干扰最为突出。实际上，这种正常的生理性遗忘是一种适应性的保护作用；②病理性遗忘：又称遗忘症，是脑部某些部位的病变或外伤使有些长时记忆信息储存的内容受到破坏而消失，以至不能再回忆。常表现出对与自己生活经历密切相关的事件严重遗忘，而影响当前的工作、学习和生活。

（二）遗忘症的表现类型

器质性脑部病变引起的遗忘症，有三种不同表现：

1. 顺行性遗忘（anterograde amnesia） 即回忆不起在疾病发生以后一段时间内所经历的事件。遗忘的时间和疾病同时开始，失去将短时记忆转为长时记忆的能力。顺行性遗忘常见于脑震荡和脑挫伤的患者，患者对受伤后的一段时间内所经历的事，如他如何受伤，抢救的经过及住院情况均不能回忆。双侧海马切除的患者发生顺行性遗忘，而原先存在的记忆并不受影响。乳头体、丘脑前核和背内侧核、穹窿等部位的病变，也可发生顺行性遗忘。Mori 报道一例左侧前丘脑梗死患者，有顺行性遗忘。Hodges 报道两例患者经胼胝体切除第三脑室囊肿后出现明显的顺行性遗忘，CT 和 MRI 示穹窿柱受损。Duykaerts 报道一例何杰金病患者的顺行性遗忘，并无逆行性遗忘。病理显示两侧海马及杏仁核的神经元几乎消失。

2. 逆行性遗忘（retrograde amnesia） 即回忆不起疾病发生之前某一阶段的事情。表现长时记忆障碍，患者回忆不起受伤前他在什么地方，正在做什么事。遗忘可能是完全的或部分性的，短则数秒，长达数年，大多只涉及较短的一段时间。逆行性遗忘多见于脑缺血发作以后，颅腔外伤伴有意识障碍，以及心跳骤停复苏意识障碍恢复后，也可见于老年性精神病、CO 中毒和严重的精神创伤后。丘脑是所有感觉进入大脑的中继站，也是记忆、思维神经轨迹上的一个重要枢纽，丘脑病变可出现逆行性遗忘。Korsakoff 精神病病变主要累及丘脑背内核和乳头体，常表现突出的记忆障碍。颅脑外伤时脑广泛病变出现的逆行性遗忘，其严重程度与病变累及的范围成正比。

3. 进行性遗忘（progressive amnesia） 随着脑部疾病的加重，记忆障碍也进行性加重。主要是长时记忆缺陷，再认和回忆受到严重影响。与严重的逐渐遗忘及往事回忆困难相比，患者对现实生活的适应尚好。主要见于老年性痴呆，除有遗忘外，同时伴有日益加重的痴呆和淡漠。

4. 后发性遗忘 指疾病发生后意识恢复当初（如脑外伤后、CO 中毒苏醒后），记忆尚好，经过一段时间再出现明显的遗忘。

由于与记忆关系密切的双侧海马区和乳头体萎缩，神经元丢失，构成了一种持久性的，逐渐加重的记忆缺失。有的患者同时具有逆行性遗忘和顺行性遗忘，也可见由一种遗忘过渡到另一种遗忘。脑器质性病变出现的遗忘症以短时记忆障碍最严重，部分遗忘症患者随着病因的治疗记忆功能有改善，呈一种可逆性的遗忘。特别说明的是，与真性遗忘症需要鉴别的是情感性遗忘症，又称心因性遗忘症，患者并无任何大脑病变，记忆障碍常在强烈精神刺激因素下突然发生，主要对一些“敏感”内容遗忘，呈高度选择性，有时在一段时间的遗忘内可存在着片断的回忆。如有类似病史，一般不难鉴别。

三、各种遗忘症

（一）轴性遗忘症

轴性遗忘症是一类起源于脑的轴心的遗忘症，又称普遍性遗忘症，其学习和记忆新信息的功能完全丧失。

1. 轴性遗忘的神经机制 意识的清醒状态是记忆活动得以进行的首要和先决条件。注意力在进行记忆和回忆时是一必不可少的因素，注意力的强度与脑干的网状结构兴奋性

有关，大量无关或次要的感觉信息在经过脑干网状结构时被选择性地删除，只有引起注意的有关信息到达丘脑网状结构。感觉记忆的信息电变化过程是在脑干网状结构中进行的。有定向的注意活动，使大脑皮质特定部位兴奋活动强化。脑干网状结构在功能上与大脑有极为密切的联系，它也接受来自额叶边缘系统、下丘脑、基底神经节等处的神经冲动。位于脑桥背外侧的蓝斑核群所释放的去甲肾上腺素经神经纤维传递到间脑、边缘系统和脑与维持觉醒有关。中脑和脑桥的一些富含乙酰胆碱的网状细胞的上行纤维与中脑背盖、丘脑、下丘脑密切相连，它对维持大脑皮质的兴奋活动，定向注意和记忆过程有很大影响。可见调节警觉的上行网状激活系统在记忆机制中起主要作用，而受网状系统作用的异相睡眠、脑电图与觉醒相似，此期参与改造和巩固记忆的痕迹。上行性网状系统的破坏切断了与大脑的联系可导致嗜睡和昏迷，从而剥夺了全部记忆活动，患者不能保留对这一时期的任何回忆。

部分轴性遗忘症的患者表现为孤立的记忆障碍，而其他皮质高级功能及神经系统检查正常。病变以双侧性方式破坏了边缘系统，包括大脑的真皮质（海马、齿状回、胼胝体上回、胼胝体下回、旁嗅回）、旧皮质（海马回钩、海马回前端）、部分新皮质（海马回后部、扣带回、岛叶皮质、眶额皮质、前颞叶皮质）、皮质下结构（杏仁核）以及间脑（丘脑下部、丘脑前核、丘脑背内侧核）和中脑（中脑背盖、脚间核）等各部结构，它们之间有着复杂的纤维联系，组成一个特殊的机能单位，参与与情绪行为和记忆有关的反射活动。边缘系统内的 Papez 环路自大脑内侧面的隔区（旁嗅回和胼胝体下回）经扣带回深方的纤维穿经海马回达海马，再沿穹窿到乳头体，经乳头丘脑束到丘脑前核，后者发出丘脑前放射经内囊投射到扣带回，从而完成一个闭合的环路。中脑背盖部是网状上行激活系的枢纽部分，网状结构在此与边缘系统相互衔接，并激活 Papez 环路。Papez 环路是信息转变的主要场所，其中海马是短时记忆信息转变、贮存的主要部位，双侧海马损伤或 Papez 环路中断，会造成进行性记忆或唤起回忆障碍为特征的记忆障碍。

2. 轴性遗忘的临床表现　此型遗忘的主要特征有：①严重的逐渐遗忘，即顺行性遗忘。短时记忆的信息并没有通过巩固转入到长时记忆，也就是根本没有储存在大脑中，无论如何提示、启发、甚至重示原先的信息也丝毫没有印象。学习新知识几乎是完全无能为力，仅仅几分钟患者就不能保持他刚刚说的，或者做的以及生活过的任何回忆，这种逐渐遗忘的临床检查可以用一些简单的测验方法来进行，例如要求患者在一只容器内放入 5 种常见的物品（如梳子、牙刷、钥匙等），每放入一种时说一遍物品的名称，随后将容器放置到患者看不到的地方；15 分钟后，检查者让患者说出容器放置的地方及其中物品的名称。1 小时及 24 小时可以重复同样测验，结果显示这种逐渐遗忘的程度在此类患者中表现并不完全相同，差异很大。有的患者 20 秒钟后很快忘掉，有的则将信息保持几小时、甚至 1～2 日，但与正常人相比消失得快，不论遗忘是即时的或是延迟的，结果都是患者一点新东西也学不到。随着时间的推移，这种记忆的空白会越来越大；②往事回忆障碍，呈逆行性遗忘。短时记忆信息通过巩固已转入长时记忆并储存在大脑中，但检索发生困难，无法回忆起来。系统询问这类患者的生平，证明从其回忆中采集到的信息数量常常是越接近目前时期就越少。患者对自身久远的经历，尤其是童年或青年时期的事情集中心思回忆时可细致而确切，患者不能自发地在他所产生的回忆片段之间建立起时间、地点或环境上的相互联系，而需要被启发和鼓励，通过新的问题使他能确定生命不同时期在时间及

空间中的地位，最终获得新的细节。患者对自身经历的中间时期，能回忆起的信息不多且很模糊，如果反复询问还能使之再现出若干回忆的片段，但这些片段彼此之间的地位也不确定，叙述的时间线索也不能重新恢复。接近患病和疾病后的经历，患者任何回忆也保留不住，这种完全的记忆空白持续时间不一，数月甚至可达数十年之久；③与严重的逐渐遗忘及往事回忆困难相比，患者对现实的生活尚能适应。患者只能在熟悉的及长期记住的环境中与别人打交道，交往生活很贫乏，满足于一种受保护的而无所需求的环境需要。他们不能适应和学习新环境，因为不能把新环境中的信息和需要的资料联系起来在实际中应用，所以新环境对他们来说变得更为复杂和不适宜。患者多少能意识到记忆困难的存在并试图通过虚构及歪曲的认识来掩盖其记忆障碍，从而导致在谈话中把他生活不同时期经历的人物和场所混淆起来，表现错构，或者将过去从未发生的事或体验，说成确有其事，用虚构来填补他所遗忘的那一段经历。虚构的出现是继发于记忆和回忆困难，也是为了应付生活环境的需要。总之，轴性遗忘表现为一种很特别的进行记忆及回忆的障碍，与此形成对照的是由于既往知识的部分储存和谈话相对较好，在日常生活中也能根据处境来应用这些知识。

3. 常见的病因

（1）脑炎 这类脑炎患者伴有严重而快速的逐渐遗忘和回忆困难。最常见于单纯疱疹性坏死性脑炎，在伤寒、腮腺炎性脑炎、带状疱疹性脑炎，甚至脑膜炎球菌性或结核性脑膜炎后也可见到。单纯疱疹性脑炎常破坏边缘系统邻近的新皮质结构和若干皮质下边缘结构，首先是海马旁回及它的前部，额颞叶的内侧缘海马本身，杏仁核和前脑底部核也常是脑炎的目标。坏死病变常是双侧性的，有些病例仅在一侧或以一侧为主。神经心理障碍以不可逆的遗忘为突出表现，特点是：①在所有领域中都有严重的信息保存障碍，如对以前所熟悉的面孔，名人的面孔，再认时有明显困难，丧失了对面孔学习的能力；②回忆障碍，对自身经历中的大事回答不出来或不正确；③新事件时间上的严重障碍，对时间和地点的定向有严重缺陷，常以猜测来回答；④倾向于使用刻板的语句，语言贫乏；⑤虚构少见，但叙述的内容少而单调。心理学测试表明，患者的语言功能、视知觉、知觉运动技能、视空间知觉的能力也有下降。

（2）大脑底部肿瘤 位于大脑底部，特别是第三脑室及其附近的肿瘤、胶质瘤、颅咽管瘤直接压迫或破坏了海马结构。临床常见记忆障碍，表现为严重的逐渐遗忘及时间－空间定向障碍，可有虚构及错构，随着病情的进展，记忆障碍逐渐加重，渐进至昏迷前期，记忆可受到完全性损坏。

（3）脑病 各种原因所致的脑病都可发生记忆失常。慢性酒精中毒是最常引起轴性遗忘的疾病，长期大量饮酒以间接的方式导致维生素 B 族缺乏，特别是维生素 B_1 的缺乏而发病，或以 Korsakoff 综合征的形式出现，或以 Wernicke 营养不良性脑病的一种成分出现。病变两侧对称，累及丘脑前内侧核、背外侧核、丘脑枕和下丘脑以及乳头体和穹窿部。记忆失常的突出表现是近事记忆和学习新事物的能力严重受损，患者缺乏主动性，神情淡漠，无精打采，对身边的人或物常会认错，保留记忆障碍，理解力普遍降低。常见涉及时间长短不一的广泛性逆行性遗忘伴有虚构。多数病例早期使用维生素 B_1 能使记忆障碍在数月内消退。长期维生素 B_1 缺乏的病例，由于脑病变出现不可逆损坏使障碍成为永久性。代谢性脑病（如肝性、肺性、低血糖性）、中毒性脑病（如铅、铋、砷、巴比妥类药物

等)、大脑缺氧性脑病（如CO中毒、心跳骤停复苏后、电击意外等）引起的轴性遗忘多是短暂的脑器质障碍引起的一过性记忆缺损，表现为记忆障碍常合并有意识模糊及警觉的障碍，使记忆过程难以确切地被检查出来。脑病急性期，患者的回忆很模糊，许多与生活密切的经历和事物同时被忘记，全身性癫痫发作时的遗忘，以及发作后的遗忘，也归属于一过性的轴性遗忘。患者在急性期后1~4周完全恢复对他个人经历的记忆，但对治疗期间发生的事件则留下完全的或部分的记忆空白。记忆恢复的方式并非确切地从远到近，而是彼此靠近的事件的记忆逐步恢复。

(4) 颅脑外伤 记忆障碍是颅脑外伤后最常见的症状。记忆障碍的演变过程有其独特性。主要表现逆行性遗忘，患者不能回忆起引起脑外伤的原因，对受伤以前的事情发生遗忘，除了重度损伤伴有意识障碍外，逆行性遗忘一般不超过30分钟，最长可扩展到受伤前20年。逆行性遗忘恢复的演变，是遗忘空白逐渐缩小，不论是自发的或是通过周围人们的努力，如果患者记住的新信息越多，逆行性遗忘空白的恢复就越多。实际上对往事回忆能力及对新信息的记忆能力之间存在着一不定期的相互联系。研究发现无论逆行性遗忘持续时间多久，记忆空白恢复程度如何，大多数病例最终都存在一段对外伤前数分钟，甚至是1~2小时的永久性逆行性遗忘，这种永久性的遗忘空白可能与轴心结构的功能紊乱有关。颅脑外伤后遗忘是又一常见的记忆障碍，指在昏迷消退后意识开始恢复时期的明显的顺行性遗忘，临床上经常见到患者在早期恢复阶段记忆障碍和定向障碍有关，学习的东西迅速遗忘，不能回忆起刚刚发生的事情，对人物、地点和时间回忆障碍，相当一部分患者，记忆和定向的恢复是一致的。晚些时候，在数周或数月内仍可有某种程度的涉及生活事件及时间的遗忘，随后一切都逐渐恢复，学习和记忆能力改善。记忆障碍的严重程度和持久性与颅脑外伤的严重程度有关。记忆定量评定证明，约23%的患者遗有持久性的记忆障碍，并成为外伤后痴呆的一个组成部分。这些患者有的虽然恢复了正常工作或能完成家务，但与正常人比较，主观记忆仍有障碍，长时记忆明显缺陷。除记忆障碍外，脑外伤后遗症中虚构也是常见的表现。

(5) 脑血管病变 一定数目的局限性双侧对称性的脑血管病变中，轴性遗忘可成为主要的临床症状。由后交通动脉，脉络膜动脉及大脑后动脉分支的终末小动脉闭塞引起海马的双侧性梗塞，表现为严重的记忆障碍，完全不能学习新事物，记忆障碍常被伴随的痴呆症状所掩盖。双侧丘脑栓塞，患者淡漠，主动性活动减退，记忆的保持和回忆变得很困难。前交通动脉或大脑前动脉的动脉瘤破裂致供血障碍，由于在中线附近，极易压迫前脑底部形成两侧性损害，这区域的梗塞呈高度局限性，可以破坏海马与杏仁核间的双向联系。因此遗忘是这一病变区域重要而常见的症状，不能回忆起近来的事件或提供出个人生活中的细节，虚构的内容是毫无拘束的，有一些可以是真实经验的记录。

(二) 皮质性遗忘症

皮质性遗忘不同于轴性遗忘。病变损坏大脑半球的一部分，临床上除了有局限性神经系统缺损症状，如偏身运动障碍，偏身感觉异常及偏盲外，还会产生高级神经功能损坏，如言语的活动、认知功能以及技巧的运用障碍。这类遗忘症的特点为回忆、判断事件发生的时间顺序及联想记忆上严重障碍。主要见于额叶病变。

1. 皮质性遗忘症的神经机制 许多研究认为，记忆痕迹主要贮存于大脑皮质，信息的贮存和处理是相伴随的，各种感觉信息的处理都是在皮质各自的初级感觉区、次级感觉

区、联合感觉区与内侧颞叶记忆系统以及额叶联合皮质所组成的神经网络中进行。额叶、颞叶中部以及丘脑前部、背侧部在解剖上存在着密切的联系，额叶眶面和内侧面后部接受来自丘脑核前部和内侧部的纤维传入，而这些核团分别接受海马和杏仁系统的传入纤维。病变损坏上述储存信息的物质基础结构及其功能上的交互作用，阻碍形成新的联合能力，就会导致一定程度的记忆不良，甚至丧失。动物实验证明，病变局限于额叶眶部或是扣带皮质前部时，可表现出轻度的记忆障碍。额叶参与特殊形式的短时记忆活动，这种短时记忆又称为工作记忆，它是指为了完成复杂的认知功能，而短暂地储存和处理某种信息。这种保存下来的信息又总是不断地在更新。因此额叶病变患者记忆的获得和保持都有缺陷。近年来动物实验和人类脑功能成像研究发现，前额叶皮质的不同部位主管不同性质的工作记忆，如空间工作记忆选择性地激活双侧额叶上部区域，而像貌工作记忆选择性地激活右侧额叶下部区域。主动工作记忆功能可能较多地决定于额叶。额叶不同部分之间存在着明显的功能差异，额叶的眶面和内侧面的一些皮质似乎是边缘——丘脑记忆系统的一个组成部分。额叶皮质的背外侧面和背侧中部的一些部位与大脑新皮质后部的特定部位有密切的交互作用，因此形成重要的皮质环路。

神经心理学研究进一步证实，前额叶病变患者短时记忆障碍主要表现在数字广度测验，某些再认测验及时间顺序测验中有缺陷。记忆信息的联系畅通和保持与内部注意密不可分。额叶患者，常有一定程度的注意障碍，使相关刺激和无关记忆很容易干扰当前的有关记忆，在有许多刺激因素的环境里，患者由于易受“分心”干扰，而使记忆更差。这种短时记忆困难和注意障碍，在左侧病变时较右侧更为常见。近年研究认为（Squire 等），额叶损伤产生的记忆障碍与颞叶和间脑损伤导致的记忆障碍有明显不同，两种记忆功能分别由不同的神经结构参与完成，彼此相互分离，前者记忆的内容，诸如技巧的掌握，习惯的形成，是在生活中反复操作和练习才能获得和保持的，是无意识的学习和记忆过程，不需要颞叶海马系统的参与。后者记忆的内容可有意识的回忆，可用言语表达和描述，其功能依赖于海马的完整。内侧颞叶和/或间脑中线部损伤产生词语性记忆障碍和学习新事物能力下降，额叶患者只有习惯形成的记忆内容障碍，不影响学习新事物的能力。

2. 皮质性遗忘的临床表现　局限性额叶损伤最常见的病因是血管性疾病，其次是脑肿瘤和外伤。根据病变部位不同，临床表现各异：

(1) 优势半球额叶病变引起的遗忘症　左额叶病变者记忆缺陷的性质和程度取决于病变的位置和范围。前额叶皮质主要有抑制作用，抑制性影响保证了集中注意于与作业有关的信息，使其不受外界环境的影响。前额叶病变的患者一般没有神经系统阳性特征，表现心不在焉，有明显的注意力不集中，患者不能抑制来自内、外部各种刺激的干扰，使识记和短时记忆受到影响，不能完成数字广度测验，时间顺序测验和新近事物辨别测验等，这部分病例的记忆缺陷可能是一种继发性结果。在额叶后部病变，由于言语运动区受损常伴有不同程度的失语症。这类言语障碍是词语储存的破坏而构成局灶性词语性遗忘症，主要表现为找词困难。通过词语广度测验来评价即时记忆能力便能估计失语的严重性。在言语区病变引起的这类局灶性遗忘症中，感觉记忆能力经常低于正常，回忆及进行性记忆的困难，只限于与言语功能有关的词的记忆，并与言语功能损害成比例。患者的学习能力差且不规则，即使能记住简单的言语性词语，保留部分学习到的概念，但由于皮质部位储存概念的物质基础受损阻碍了新的联合能力的形成，导致一定程度的学习和记忆不良。

(2) 非优势半球额叶病变引起的遗忘症　右额叶病变不论是广泛的或是局限的，所引起的局限性遗忘症都表现为后天获得的运用认知障碍和非词语性记忆障碍。这类患者并无失语，视觉性即时记忆能力往往减低，学会及保持触觉性及视觉性信息的能力有缺陷，因为患者的词语能力未受损，他们倾向于借助言语来记住对他们提出的视觉及触觉任务，取代非词语形式的视觉及动觉信息。对右额叶切除患者进行的实验表明，患者对抽象画、实物画的记忆受损，对图形出现的时间顺序记忆有错误，而词的时间顺序记忆正常，他们难以回忆歌曲、面貌、无意义图形，这是因为额叶病变消除了特定的记忆功能与一般的复杂行为组织联系，使一系列动作操作情况的能力和回忆连续事件发生顺序的能力缺陷。

临床病例讨论

病历摘要　女性，46岁。患者于入院前2天因剧烈咳嗽出现言语不清，意识模糊，伴头痛、恶心，无呕吐。当时行颅脑CT检查无异常发现，给予溶栓治疗后言语好转，表现出明显的的记忆力障碍。既往有“风湿性心脏病”病史20年，4年前行“二尖瓣狭窄球囊扩张术”，高血压病史2年。入院检查：体温36.8℃，脉搏84次/min，呼吸15次/min，血压150/100mmHg。心率84次/min，心律不齐，心音强弱不等，心尖区可闻及舒张期杂音。双肺、腹部无异常发现。神志清、精神差，言语欠流利。构音障碍，对周围的人或物不能称名，瞬间记忆保留，记不住几分钟前发生的事情或词语，对家里熟知的人和关系遗忘，不能回忆发病以前数年的经历或事物。脑神经检查无异常。眼底视盘边界清楚，视网膜动脉变细，反光增强。四肢运动、感觉无异常，腱反射等叩，无病理反射。

治疗经过　入院后给予20%甘露醇的125ml速滴，每12小时1次，东菱克栓酶5单位、络泰0.4g静滴，每日1次，并用促脑代谢剂及心痛定。用药第3天患者言语较前流畅，记忆略有改善，能够认出自己的家人并呼出姓名，短时记忆有好转。第5天时能记住医生的姓名，对周围熟悉的事情记忆基本正常，能够正常谈话，但对较陌生的事情仍有记忆不良。第8天患者自发谈话及称名正常，短时记忆改善良好，对长时记忆回忆有明显障碍，简单的数字运算，如100－7＝？不能完成。颅脑MRI检查显示，左颞叶及左顶叶、基底节区梗死灶。入院第17日检查，短时记忆仍有轻度障碍，远记忆力及计算力改善不佳，无神经系统定位体征。因脑部病变稳定转入心内科治疗。

讨论　本例为风心病、二尖瓣狭窄伴房颤患者，因栓子脱落导致脑栓塞而急性起病，早期由于脑血管持续痉挛，脑缺血、缺氧，表现出明显的头痛。起病突然，有明显的遗忘及言语障碍，对自身及周围的人或事不能识记和回忆，一般的神经系统检查是正常的。视觉，运动和躯体感觉系统正常，颅脑MR发现左侧颞叶及顶叶、基底节区梗死灶。给予脱水改善脑循环及降压治疗，患者短时记忆及回忆能力明显改善，语言构音障碍消失，词命名及称名恢复良好，出院时记忆功能仍有障碍，并伴计算力下降。本例左半球虽有较大范围的缺血梗死，并不表现局限性神经系统缺损体征，而以相对突出的遗忘并语言、计算等高级神经功能受损为特征。记忆障碍即有回忆不良的逆行性遗忘，也有短时记忆障碍的顺行性遗忘，表明颞叶内侧，或双侧海马、海马旁回有广泛缺血而影响边缘系统，出现记忆障碍。左颞、顶叶梗死，也可表现词语性记忆障碍，称名不能，其计算能力下降，可能与短时记忆障碍有关。本例表现不同于短暂性全面性遗忘症，其记忆障碍不呈短暂的发作性，而是持续半月未完全恢复，结合左半球有缺血梗死灶形成，认为是一种以遗忘为主要

表现的脑卒中。

（单培彦）

参考文献

1. 高素荣主编. 失语症. 北京：北京医科大学中国协和医科大学联合出版社，1993.61～108
2. 王苏，浦道学编著. 临床神经心理学. 昆明：云南科技出版社，1990.52～90
3. 汤慈美. 大脑各叶与心理（行为）相关性研究. 见：李心天主编. 医学心理学. 北京：北京医科大学中国协和医科大学联合出版社，1998.507～530
4. 李大年，裘国松. 体像障碍（附八例报告）. 中华神经精神科杂志，1964，8:356
5. 李大年，陈常. 古次曼（Gerstmann）氏综合征. 中华神经精神科杂志，1959，5:63
6. 李大年. 多发性硬化患者的体像障碍四例临床报告. 中华神经精神科杂志，1981，14：109
7. 单培彦，冯传祝，李大年，等. 传导性失语. 临床神经科学，1996，4：42
8. 单培彦，李大年. 经皮质感觉性失语的临床与CT损害部位的关系. 临床神经病学杂志，1992，5：147
9. 鲁利亚著. 神经语言学. 赵吉生等，译. 北京：北京大学出版社，1987.134～143
10. 陈海波. 体像障碍. 见：王新德总主编. 神经病学. 第7卷. 汤慈美主编. 神经心理学. 北京：人民军医出版社，2001. 73～76
11. 尹文刚. 失认症. 见：汤慈美主编. 神经心理学. 北京：人民军医出版社，2001. 225～233
12. 王荫华. 不同部位脑病变的结构性失用. 临床神经病学杂志，1992，5:222
13. 王荫华，朱苒. Token Test与汉语失语症. 北京大学报，1995，27:9
14. 王荫华. 失用症，失认症. 见：陈清棠主编. 临床神经病学. 北京：北京科学技术出版社，2000. 53～67
15. 单培彦，高素荣. 传导性失语的复述障碍特点. 北京医科大学学报，1994，26:39
16. 单培彦，高素荣. 纯词聋. 临床神经病学杂志，1992，5:211
17. 沈渔邨. 精神病学. 第3版. 北京：人民卫生出版社，1998. 25～29，239～245
18. 韩太真，吴馥梅. 学习与记忆的神经生物学. 北京：北京医科大学中国协和医科大学联合出版社，1998.167～177
19. 汤慈美. 记忆障碍. 见：王新德总主编. 神经病学. 第7卷. 北京：人民军医出版社，2001. 254～270
20. K.W.沃尔什著. 神经心理学. 汤慈美，方俐洛，王新德译. 北京：科学出版社，1984.91～96 189～290
21. 崔尧元，卞留贯，史玉泉，等. 脑缺血后学习和记忆障碍的神经生物学. 国外医学. 脑血管疾病分册，1995，3:7
22. Miura K, Nakamura Y, Miura F, et al. Functional magnetic resonance imaging to word generation task in a patient with Broca' s aphasia. J Neurol, 1999, 246:939
23. Campion J. Latto R. Apperceptive agnosia due to carbon monoxide poisoning: An interpretation based on critical band masking from disseminated lesions. Behav Brain Res, 1985, 15:227
24. Lhermitte F, Beauvois MF. A visual - speech disconnesion syndrome: Report of a case with optic aphasia, ahnosic alexia and color agnosia. Brain, 1973, 96:695
25. Benke T, Schelosky L, Gerstenbrand FA. Clinical investigation of finger agnosia. J Clin Exp Neuropsychol, 1988, 10:335
26. Carlen PL, PD Wall, H Nadvorna, et al. Phantom Limbs and related phenomena in recent traumatic amputations.

Neurology, 1978, 28:211

27. Halligan Pw, Mardhall JC, Wade DT. Three arms: A case study of supernumerary phantom limb after right hemisphere stroke. J Neurosurg Psychiatry, 1993, 56:159

28. Roth M. Disorders of the body image caused by lesions of the right parietal lobe. Brain, 1949, 72:89

29. Damasio AR , Graff - Gradford NR, Eskinger PJ, et al. Amnesia following basal forebrain damage. Arch Neurol, 1985, 42:263

30. Strupp M, Burning R , Wu RH , et al . Diffusion - weighted MRI in transient global amnesia, elevated signal intensity in the left temporal lobe in 7 of 10 patients . Ann Neurol, 1998, 43:164

31. Lewis SL. Etiology of transient global amnesia. Lancet, 1998, 352:397

32. Zola - Morgan S, Squire LR, Amaral DG. Human amnesia and the medical temporal region: enduring memory impairment following a bilateral lesion limited to field CA1 of the hippocampus. J Neurosci, 1986, 6:2950

33. Cummings JL, Tomiyasu U, Frank Benson D. Amnesia with hippocampal lesions after cardiopulmonary arrest. Neurology, 1984, 34:679

34. Elwan O, Hashem S, Helmy AA, et al. Cognitive deficits in ischemic strokes: psychometric, electrophysiological and cranial tomographic assessment. Jeurol sci, 1994, 125:168

第十章　缺血性脑血管病

第一节　缺血性脑血管病基础研究进展

中风是世界人口死亡的重要因素之一。近年来的研究表明，兴奋性毒性、钙离子超载、自由基、炎症、凋亡等机制参与了脑缺血损伤。脑缺血损伤后，由于缺乏能量，谷氨酸从胞内释出，细胞外谷氨酸浓度很快增加。突触后的谷氨酸过度激活受体，钙离子内流或从胞内的钙库释放，激活大量的酶，引发信号级联反应。某些酶导致氧自由基产生，它本身也作为第二信使，损害细胞蛋白质、糖、脂肪酸等。细胞进一步释放钾，细胞外钾引起去极化扩散，即梗死周围去极化。氧自由基和其他信使激活炎性细胞因子和酶，导致小胶质细胞被激活，产生炎症反应。炎症本身也产生自由基，导致恶性循环。氧自由基损伤DNA，进而和其他机制最终导致细胞凋亡。这种级联反应发生在缺血后的数秒至数周。

随着对缺血性卒中脑损伤病理生理机制研究的不断深入，神经保护治疗取得了长足的进步。神经保护治疗是针对急性缺血性卒中的主要病理机制，对缺血性脑损伤的生化和代谢紊乱通过药物或其他手段阻断细胞坏死不同环节，增加细胞存活能力，促进神经功能的恢复。这其中包括有电压依赖性钙通道阻滞剂、谷氨酸受体拮抗剂、抗氧化剂、自由基清除剂、γ-氨基丁酸激动剂、细胞间黏附分子抗体、生长因子、一氧化氮合酶抑制剂、神经节苷脂等药物治疗。缺血性脑损伤的神经保护是未来治疗卒中的关键环节，最新的认识在于对卒中治疗应及早，甚至在发病后即刻或入院前即实施脑保护，延长治疗窗。这是提高卒中治疗有效性的根本措施。

一、兴奋性毒性

兴奋性氨基酸主要包括谷氨酸和天门冬氨酸，是中枢神经系统中主要的兴奋性神经递质，正常时直接参与脑的学习记忆及其他多种功能。兴奋性氨基酸可以直接作用于神经元，使之发生肿胀，空泡形成，直至死亡；也可激活兴奋性氨基酸受体而引起神经元细胞死亡。级联反应都以兴奋性毒性开始，兴奋性毒性也可能是所有下游事件的触发者。

兴奋性毒性的产生可能与以下两种机制有关：①渗透性损伤，这是早期的快速兴奋毒性反应。脑缺血后，神经元膜持续去极化，Na^+通过K/Q受体偶合通道（即α-氨基-3-羟基-5-甲基恶唑-4-丙酸/红藻氨酸（AMPA/KA）受体门控的离子通道）内流，Cl^-在静电势能驱动下进入细胞，于是水大量内流，造成神经元急剧肿胀；②Ca^{2+}相关损伤，这是与Ca^{2+}大量内流有关的延迟性损伤。谷氨酸激活N-甲基-D-天冬氨酸（NMDA）受体，导致Ca^{2+}大量内流，神经元内Ca^{2+}超载，可激活磷脂酶A_2和C，使膜磷脂降解，释放出大量花生四烯酸及其代谢产物白三烯，也可释放血小板活化因子等活性物质，使血管收缩，血脑屏障受损害，造成血管通透性增加而引起血管源性脑水肿。

兴奋性毒性机制强调谷氨酸从神经末梢过度外流，对此，有学者持不同看法：①缺血

时，兴奋性氨基酸过度外流被释放并无特异性；②短暂缺血后数小时神经元发生死亡，然而，谷氨酸和天门冬氨酸在神经元微环境的聚积是在再灌注数分钟内发生的；③半暗区受到谷氨酸受体拮抗剂的脑保护，但胞外谷氨酸水平在该区未达到关键水平；④多数研究显示，缺血后用谷氨酸受体拮抗剂治疗具有神经保护作用，但有证据显示，缺血组织释放的谷氨酸多数是代谢源性的，这对以预防或减少缺血组织释放谷氨酸为目的的治疗策略提出了质疑；⑤脑内存在扩散性抑制，脑组织内反复释放谷氨酸，不会一直与组织损伤有关。

随着实验条件不断改进，对兴奋性毒性的研究最近又有了新的发展。γ-氨基丁酸是中枢神经系统中重要的抑制性递质，它也参与了神经元损伤。其证据为：短暂性脑缺血时，γ-氨基丁酸受体 α_1、α_2 亚单位 mRNA 在再灌注后呈双相改变。再灌注早期，其表达降低。脑缺血时，γ-氨基丁酸释放增加，但由于其受体功能障碍，致使其抑制功能不能得到发挥，从而使神经元产生过度兴奋损伤。

最近有学者提出了“弱兴奋毒性学说”，认为兴奋性毒性作用可能是受损神经元死亡的共同通路，任何减少神经元能量代谢或干扰神经元维持膜电位能力的因素都将造成神经变性疾病中的早期神经功能缺损。一定程度的去极化（缺血缺氧即可引起神经元去极化）将会解除 Mg^{2+} 对天门冬氨酸受体离子通道的阻滞作用，由于这种相对低浓度的谷氨酸将具有兴奋毒性而导致神经元死亡。特定脑区或特定类型神经元在维持细胞能量代谢或膜电位方面的能力不同，导致了神经变性疾病间的选择易损性。该学说是对经典兴奋毒性损伤学说的重要修正。

代谢型谷氨酸受体（mGluR）是一类和 G 蛋白耦联的调节离子通道和第二信使生成酶的特异性受体。体内 mGluR 存在多种亚型（mGluR1 ~ mGluR8），反映着 mGluR 功能的复杂性和多样性。最近研究发现，mGluR 对天门冬氨酸受体和谷氨酸传递有调节作用。就谷氨酸毒性而言，存在两种相反的效应：一种是第一组 mGluR（包括 mGluR1 和 mGluR5）介导的神经兴奋性增强效应和对天门冬氨酸受体的增强作用；另一种是突触前抑制谷氨酸释放的保护性效应。前者主要是细胞外大量谷氨酸激活了 mGluR1 和 mGluR5，导致谷氨酸释放增加，进而去极化，使电压门控型钙离子通道开放，钙离子内流增加，同时，还可通过 G 蛋白激活磷脂酶 C，通过 IP3 途径引起胞内储存钙大量释放，造成胞内游离钙超载而加强谷氨酸的兴奋毒性作用。mGluR 多样性的发现以及其在调节谷氨酸能神经传递中的作用，为开发控制中枢兴奋传递新药奠定了基础。

二、梗死周围去极化（PID）

梗死核心和半暗区释放的钾离子和谷氨酸像去极化一样，增加半暗区代谢负荷，触发扩散性抑制，使梗死中心扩展到半暗区。缺血半暗区是无灌注的中心和正常组织间的移行区，该区细胞结构存在但功能受损。半暗区不是静止的，梗死区可扩展到半暗区，成功的治疗可缩小半暗区的范围。半暗区是兴奋性毒性、梗死周围去极化、炎症、凋亡起作用的地方。半暗区是治疗的主要目标。半暗区被认为有功能受损而无结构受损，其功能和代谢紊乱与血流量有关。血流速度下降时，首先是蛋白质合成抑制，接着是无氧糖酵解，神经递质释放和能量代谢紊乱，最后是缺氧去极化。自显影脑血流量测定及生物发光技术显示梗死中心区可逐渐扩展到半暗区，直至使半暗区在几小时内消失。提示半暗区的有限存活使梗死周围去极化，导致组织反复缺氧发作，因为增加的代谢负荷没有与相应的侧支循环

血流相应增加偶联。

局部缺血损害的周围发生的反复扩散抑制样去极化，是梗死核心因缺氧释放的钾和兴奋性氨基酸触发的，并在整个半球以 3mm/min 的速度扩散。梗死周围扩散性抑制可诱发除缺血中心外的所有脑区（即半暗区和周围正常脑区）即早基因的表达。在半暗区，扩散性抑制诱发的缺氧产生额外的应激反应，表现为应激蛋白的表达和整个蛋白质合成的抑制。在半暗区最严重的缺血部分，梗死周围去极化可转为末期去极化，导致梗死灶中心逐渐扩大。缺血后应用 NMDA 和非 NMDA 受体拮抗剂，可抑制梗死周围去极化，逆转半暗区蛋白质合成的抑制，减少梗死面积。

三、炎　　症

炎症是由级联反应产生的大量细胞毒性成分诱导的氧自由基和其他介质导致细胞因子和致炎症酶原产生的结果，是一转录调节过程，涉及 mRNA 的合成和转录。氧自由基和细胞因子可诱导白细胞和内皮细胞黏附分子的表达，激活小胶质细胞，激活的白细胞侵入脑实质。白细胞从血中迁移至脑实质及小胶质细胞的激活是两个最重要的过程。脑缺血再灌注后，白细胞黏附和聚集不仅可导致毛细血管的阻塞和微血管的血流异常，而且还可以和血小板选择素一起促成纤维蛋白的沉淀。活化的白细胞可释放大量毒性氧自由基和蛋白水解酶，使内皮细胞水肿变形，血管通透性增加，并损伤神经元和胶质细胞。白细胞还释放一些炎性介质和细胞因子，加重炎症反应，从而吸引更多的白细胞进入组织，形成恶性循环，加重脑缺血再灌注的损伤范围。细胞因子也可直接激活小胶质细胞。脑中小胶质细胞比神经元多，在正常脑内呈静息状态，但激活后产生有害介质。因为它们也产生生长因子和其他保护分子，目前尚不清楚小胶质细胞活化是“有害”还是“有利”。无论如何，小胶质细胞活化提示缺血介导了脑组织的炎症过程。

（一）氧自由基导致 DNA 损伤

在脑缺血再灌注早期阶段，可检测到 H_2O_2 和·OH，DNA 是细胞内氧自由基最主要的攻击目标。羟自由基可直接损害脱氧胞苷嘧啶第 5、6 位点双键，引起一系列的脱氧胞苷氧化衍生物产生。蛋白或脂质氧化毒性产物可间接损伤 DNA。如果细胞内 DNA 修复系统无法及时修复所有的 DNA 损伤，没有修复的氧化 DNA 损伤可能堆积在基因组，并可导致基因突变。DNA 损伤和基因突变的聚积可影响正常的基因表达和导致蛋白质功能不全，DNA 损伤是氧化损伤导致凋亡的重要启动点。

（二）一氧化氮（NO）与脑缺血

NO 在中枢神经系统损害中发挥着重要作用。来源于不同类型一氧化氮合酶（NOS）的 NO，其作用也不一样，既有起保护作用的，又有发挥神经毒性作用的。NOS 分为内皮细胞型 NOS（eNOS）、神经元型 NOS（nNOS）、诱导型 NOS（iNOS）。前两者是组成性表达，生物活性依赖于 Ca^{2+}/CaM，而 iNOS 在免疫刺激和神经元损伤之后表达，在大多数情况下是 Ca^{2+} 非依赖性的。nNOS 合成的 NO 不仅是 NMDA、谷氨酸兴奋毒性的一个主要中介者，而且也参与了氧和葡萄糖剥夺引起的脑损害。NO 介导 NMDA 神经毒性作用关键依赖于 nNOS 神经元的数目以及 nNOS 蛋白的表达水平，而 nNOS 的表达水平依赖于神经元的培养条件。选择性 nNOS 抑制剂，如：7－硝基吲哚和 ARL17477 能在脑缺血模型中表现出一致性的神经保护性作用。

在健康组织中，iNOS并不能被检测到，但在病理状态下，iNOS除在巨噬细胞、小胶质细胞中表达外，还能在神经元、星形胶质细胞、内皮细胞中表达。iNOS的诱导可导致迟发性神经元死亡，并加重谷氨酸的兴奋毒性作用。在脑缺血后运用相对选择性iNOS抑制剂氨基胍，可以减少梗死面积。iNOS缺陷型小鼠与野生型小鼠相比，脑缺血后梗塞面积明显减少。

内皮细胞衍生的NO对血管内血液动力学的调节具有关键性作用，是介导血管松弛的主要信使分子。eNOS的抑制导致软膜上血管的收缩，引起脑血流的减少，导致梗塞面积的增大。eNOS基因缺陷小鼠在大脑中动脉栓塞后梗塞面积增大。

（三）细胞间黏附分子与脑缺血

黏附分子是指由细胞产生，能介导细胞与细胞、细胞与细胞外基质间相互接触和结合的一类分子，多为糖蛋白，跨膜存在，按结构特点可分为：整合素家族、免疫球蛋白超家族、选择素家族、钙离子依赖的细胞黏附素家族。与脑缺血损伤有关的黏附分子有：细胞间黏附分子－1（ICAM－1）、L－选择素、P－选择素和E－选择素等。

ICAM－1属免疫球蛋白超家族，ICAM－1在介导缺血再灌注后中性粒细胞的黏附过程中起着重要作用，在缺氧、复氧期间产生的氧自由基可显著加强内皮细胞表达ICAM－1。应用ICAM－1单克隆抗体，可使脑缺血性损伤面积明显缩小。选择素家族黏附分子又称白细胞黏附分子，是一类涉及白细胞和内皮细胞的黏附分子，在脑缺血皮质可见其mRNA表达增加。P－选择素可介导组织损伤区域粒细胞与所激活的内皮细胞相互作用，促进纤维蛋白沉积。整合素家族包括淋巴细胞功能抗原－1、巨噬细胞分化抗原－1等，它们是ICMA的受体，抗巨噬细胞分化抗原－1抗体可缩小脑缺血损害病灶，并减少中性粒细胞向皮质缺血组织的浸润。

另外，白介素－8（IL－8）可趋化和激活中性粒细胞，并参与中性粒细胞与内皮细胞黏附过程的调节。脑缺血再灌注后，在大脑皮质有IL－8的表达，应用抗IL－8抗体可部分抑制脑水肿和脑梗死。

（四）脑缺血和IL－1β

脑缺血损伤后在缺血部位有IL－1β蛋白及mRNA的表达增加。沙士鼠双侧颈动脉结扎造成短暂脑缺血后，海马内的IL－1β3小时开始升高。持续局灶性脑缺血后，缺血侧皮层的IL－1βmRNA1小时升高，一直持续到5天后。表达IL－1β的细胞也发现在非缺血侧的皮层、海马及纹状体。有的研究发现，IL－1β在持续局灶性脑缺血表达呈双相性，缺血后0.5小时升高，4小时下降，24小时又升高，并持续到72小时。

中枢神经系统内的各神经细胞，包括内皮细胞、小胶质细胞、星形胶质细胞、神经元及血管周围的单核/巨噬细胞均可合成IL－1β。IL－1β本身并不引起神经元死亡，在正常脑内，给予IL－1β对神经元的存活几乎无影响，但脑室内给予外源性合成的IL－1β可以加重缺血后脑的损害，这种损害并不是发热引起的。IL－1β能刺激多种细胞合成细胞因子，包括IL－6、TNFα、集落刺激因子及IL－1β本身，IL－1β能使内皮细胞表达白细胞黏附因子，使血管内皮细胞从正常的抗血栓形成状态转变为缺血后凝血前、易黏附状态，加重脑缺血损害和水肿。

IL－1受体拮抗剂（IL－1ra）是一种在正常脑组织内自然存在的抑制IL－1活性的抑制剂。与IL－1竞争占据IL－1RI，并不介导信号传递，相对于IL－1β和IL－1α，IL－1ra

对IL-1RI有更强的亲和力。缺血性中风早期患者的血浆IL-1ra升高，其升高的程度与梗死灶大小有关。大鼠局灶性脑缺血后皮层内IL-1ramRNA6小时显著升高，这种状态可以维持到缺血后5天，而且，IL-1ramRNA与IL-1β产生的时程相平行，因为IL-1ra对缺血神经元有保护作用，作为一种防御体系，其表达可以在缺血损伤后干预IL-1β介导的作用。在局灶性脑缺血模型中，缺血前30分钟，侧脑室注入IL-1ra，可以显著降低其皮层和纹状体的梗死体积；而在缺血后30分钟给予，则只减少皮层梗死面积，未能显著保护纹状体组织；这可能是早期纹状体发生进展性损害。将IL-1ra直接注射到皮层，未能减轻缺血损害，而在同侧纹状体注射相同剂量的IL-1ra，则能抑制在纹状体和皮层发生的损害，在纹状体和皮层存在IL-1受体，纹状体的密度更高一些，同时表明在纹状体注射的IL-1ra可以到达皮层。将IL-1β直接注入到纹状体，加重同侧纹状体及皮层缺血后的梗死，而注入到皮层则无影响。即使增加剂量也未改变，提示IL-1β加重缺血后损害是通过纹状体的特殊作用，它能影响远隔部位、皮层。

体外实验提示，IL-1β能保护培养的神经元免遭兴奋性氨基酸毒性损害，IL-1β能引起神经生长因子的表达。IL-1β对培养的神经元没有毒性，这可能是由于在原代培养时，缺乏特殊细胞种类和发挥作用的系统。低水平的（生理条件下）IL-1β可允许神经元可塑性的保持，IL-1β过多并持续的产生，不仅对神经元也对非神经元细胞产生损害作用。

（五）脑缺血和TNFα

局灶性脑缺血后，缺血皮质1小时就观察到TNFαmRNA表达，12小时达高峰，一直持续到5天后。双侧颈动脉夹闭造成的短暂性沙土鼠脑缺血10分钟再灌注1小时TNFα增高。小鼠双侧颈动脉夹闭30分钟后再灌注1.5小时出现TNFα表达。急性中风患者血清中TNFα水平比正常的对照组高。大鼠局灶性脑缺血后30分钟血浆中TNFα升高。注入到侧脑室的TNFα能增加局灶性脑缺血后梗死体积，用单克隆抗体抑制内源性和外源性的TNFα能显著减少梗死体积。TNF结合蛋白（TNFbp）是TNFRI二聚体形式结合到聚乙烯乙二醇上，可以结合并抑制TNFα，颅内给予TNFbp，降低了缺血后梗死体积，这种神经保护可以持续到缺血后二周。表明TNFα在脑缺血后产生增加并参与了缺血损害。

在短暂性脑缺血早期，就产生了TNFα，免疫反应强度在1.5小时达高峰，6小时开始下降，尽管有胶质细胞的持续存在，细胞因子水平很快下降，提示：可能有内源性控制系统产生了细胞因子抑制或/和其他的抗炎因子TGFbeta1等存在。星形胶质细胞也产生TNFα，但是它是在晚期（1～3天）才产生，可能是晚期的TNFα表达而非较早期表达的TNFα导致短暂性缺血后脑神经细胞的死亡。在进展中的梗死区内或相邻区的神经纤维存在TNFα，提示在缺血神经元的表达可能是通过轴突运输。

TNFα具有双重、多样及网络性生物效应，是神经-内分泌-免疫调节系统中的关键介质，TNFα对神经元无直接毒性，而是通过广泛的间接途径产生继发性损伤作用：①刺激内皮细胞表达黏附分子，增加白细胞黏附到血管壁并随后进入到脑组织，从而产生损伤作用；②使内皮细胞合成和表达血小板激活因子，释放VIII因子，抑制抗凝机制，形成凝血前活性状态；③刺激NF-kB从胞浆转移到核内，激活其他细胞因子的启动基因。诱导其他炎性介质的释放如IL-1β，放大TNFα的促炎效应；④增加血脑屏障的通透性；⑤促进血管活性物质的释放、收缩血管、降低脑血流量；⑥刺激兴奋性氨基酸（如谷氨酸）释放，促进脑缺血后NMDA和非NMDA受体激活及钙超载损伤的级联反应。影响胶质细胞

基质金属蛋白酶表达，破坏细胞间信号传递，脑缺血后内环境紊乱和组织损伤，激活胶质细胞导致诱导型一氧化氮合酶产生过量 NO，并诱导其他自由基形成，加剧氧化损伤；⑦诱导小胶质细胞释放蛋白激酶，介导由 P53 决定的神经元凋亡。

近来也有研究证实 TNFα 对脑缺血损伤起保护作用，局灶性脑缺血前 8 小时，脑池内给予合成的小鼠 TNFα，可以对脑缺血有保护作用。大鼠脑缺血前 48～72 小时静脉注射脂多糖（LPS），可诱导缺血耐受，同时注射 sTNFR 能完全阻断这种效应。提示缺血耐受来源于 TNFα 及其受体。缺乏 TNFα 受体的小鼠局灶性脑缺血后有更大的梗死体积提示：TNFα 可能在梗塞后的恢复阶段起有益的作用。在培养的小脑颗粒细胞中加入 TNFα 既使在很高的浓度下也没有发现在培养的神经元中有天冬氨酸释放，TNFα 处理后，没有加重自由基毒性效果，也没有改变抗氧化剂的剂量－反应曲线。TNFα 刺激成纤维细胞、胶质瘤细胞、星形胶质细胞表达神经生长因子，这有助于缺血区和周围区神经元存活，TNFα 导致包括神经元在内的一些细胞产生超氧化物歧化酶，保护神经元免遭反应性介质的损害。

（六）脑缺血和 $TGF\beta_1$

大鼠短暂脑缺血再灌注模型脑组织中，从缺血 6 小时一直到第 4 天有 $TGF\beta_1$mRNA 表达，随后逐渐消退；在假手术组，术后 1～2 天在整个脑中有低水平的 $TGF\beta_1$mRNA 表达，在正常鼠脑中未见有 $TGF\beta_1$mRNA 表达；杂交信号主要位于小胶质细胞，其表达可能与缺血后小胶质细胞的活性程度有关，小胶质细胞活动的早期阶段可产生编码产生分泌 $TGF\beta_1$ 的基因。局灶性持续脑缺血后 $TGF\beta_1$mRNA 表达在缺血皮层 2 天后显著增加，一直持续到 15 天后。$TGF\beta_1$mRNA 产生的时程与局灶性持续脑缺血后缺血皮层巨噬细胞聚集/小胶质细胞激活相平行，提示巨噬细胞/小胶质细胞是此模型 $TGF\beta_1$mRNA 的来源。中风患者半暗带比梗死区的细胞 $TGF\beta_1$ 蛋白染色要强，这可能是低氧诱发的神经元应激和星形胶质细胞刺激生长因子表达，如果这种应激状态过于严重则细胞不能有效地发生反应。原位杂交显示，所有神经元和胶质细胞，尤其是少突胶质细胞表达 $TGF\beta_1$mRNA，在中风组织的内皮细胞和微血管周围的巨噬细胞也有 $TGF\beta_1$mRNA 表达，而在血管内的单核细胞没有表达，这可能是巨噬细胞到达脑组织后才能激活。

$TGF\beta_1$ 在低剂量时可预防短暂半球缺血导致的海马 CA1 区锥体细胞的变性，随着 $TGF\beta_1$ 剂量的增加，未能增加其保护作用。其机制可能是 $TGF\beta_1$ 在高浓度时的负面效应抵消了 $TGF\beta_1$ 的保护作用。体外试验观察到，预先用 $TGF\beta_1$ 处理培养的海马神经元可以抑制 NO 和 staurosporine（引起细胞凋亡）导致的神经毒性。在兔脑缺血模型中，给予 $TGF\beta_1$ 可以减少梗死面积，其机制可能是 $TGF\beta_1$ 间接地增加脑血流量和/或抑制星形胶质细胞产生 TNFα。另外 $TGF\beta_1$ 可以减少中性粒细胞黏附到内皮细胞，它对内皮细胞的血管细胞黏附分子－1 和细胞间黏附分子－1 没有作用，它可能通过 E－选择素起作用。它能减少钙离子的浓度，维持钙离子的体内平衡，刺激 bcl－2 的产生；上调脑源性神经营养因子的产生，导致 $TGF\beta_1$ 在神经元内自身合成；它在细胞外基质形成中起重要作用，有助于缺血损伤后组织的重新构建和愈合。它可以延长神经元的存活，调节雪旺细胞，抑制星形胶质细胞分化，刺激星形胶质细胞释放蛋白酶和蛋白酶抑制剂。

四、细 胞 凋 亡

缺血性脑损伤所致的细胞凋亡可分为三个阶段：异源性启动期、效应期和降解期。异

源性启动期是指脑缺血后神经细胞膜接受凋亡信号，启动凋亡程序，主要包括：死亡受体与配体结合，或与其抗体交联，导致膜寡聚化，N－甲基－D－天冬氨酸（NMDA）及非NMDA离子型受体兴奋等，属于凋亡的启动阶段。效应期是指凋亡启动后，胞浆内某些促凋亡酶的激活和抗凋亡酶的失活，线粒体结构与功能的改变等。降解期是指凋亡细胞核内发生变化的阶段，主要表现为DNA裂解成片段。其中效应期是凋亡三个过程中最重要，也是最复杂的阶段。

（一）脑缺血后凋亡细胞膜发生的变化

脑缺血后由于细胞外兴奋性氨基酸浓度升高，过度激活NMDA等受体，引起大量的钙离子内流。胞浆内钙离子浓度升高是细胞凋亡的启动因素。同时由于氧自由基的神经毒性作用，能诱导神经元发生以凋亡特征为主的迟发性神经毒性反应。死亡受体是细胞膜表面受体，通过其胞外结构域与相应的死亡配体或因子结合，触发死亡受体胞内结构域产生死亡信号，传递给胞浆中的接头分子，后者与效应分子结合，形成死亡信号复合体，启动细胞凋亡。触发细胞凋亡的死亡受体主要是肿瘤坏死因子受体超家族成员，在不同的成员中，其胞内结构都含有一段高度同源的氨基酸序列，称之为死亡结构（DD）。它是死亡信号产生及死亡因子结合的部位，也是决定蛋白－蛋白相互作用顺序和活化转录因子NF－κB的部位，通过原位杂交技术证实，在大鼠脑缺血模型中可诱导出死亡受体Fas/APO－1的表达。

（二）脑缺血后凋亡细胞胞浆的变化

在胞浆内“拯救结构域”与负调控部分结合，可保护细胞免于凋亡。死亡受体Fas介导细胞凋亡，至少需要3个条件：①细胞表达功能性Fas死亡受体；②和配体结合或Fas与其抗体交联，形成三聚体；③胞内凋亡拮抗程序关闭。Fas介导的细胞凋亡信号传导最后导致caspasse－8激活，启动白细胞介素－1β转化酶（ICE）相关蛋白酶级联，形成蛋白酶瀑布效应，引发细胞凋亡。

ICE样蛋白酶现称为caspase，是细胞凋亡过程中最主要的蛋白酶，它可直接水解激活，是与DNA断裂等特征性改变密切相关的蛋白。一个蛋白酶的活化，可继而活化同类或其他类的蛋白酶分子，从而导致蛋白酶的级联放大效应，某些成员还具有自身消化作用，更重要的是，在这些蛋白酶的相继激活过程中，存在着正反馈作用机制，一个ICE家族蛋白酶的激活，可在瞬间引起其他蛋白酶的迅猛激活，然后引起多种“死亡底物”同时而迅速地裂解，最终导致凋亡细胞染色体断裂和形态学改变。caspase－3是凋亡过程中最主要的蛋白酶，是多种死亡受体介导的凋亡途径的共同下游效应部分，是细胞凋亡蛋白酶级联反应的必经之路。caspase－8激活后，作用于caspase－3酶原，使其裂解成具有生物活性的caspase－3，活化后的caspase－3能裂解多种底物，这些底物参与凋亡过程中细胞核、细胞骨架或胞膜结构蛋白的降解，从而形成了细胞凋亡形态学与生化改变的基础。

脑缺血后，神经元凋亡存在着多种途径，较肯定的是由凋亡蛋白酶激活因子1（Apaf－1）介导的途径。脑缺血后，线粒体内的细胞色素c大量释放入胞浆，激活caspase－9，然后激活caspase－3。细胞色素c激活caspase－9是通过与Apaf－1连接后实现的。Bcl－2参与此途径的调节，它主要是通过抑制细胞色素c从线粒体内释放及与Apaf－1结合从而抑制凋亡。

（三）凋亡细胞的核内变化

细胞凋亡的生化特征就是核DNA断裂形成特征性“梯形”排列片段，即DNA被降解为180～200bp及其整倍数的片段。DNA修复酶——聚ADP核糖多聚酶（PARP）可被单链或双链DNA片段激活，催化烟酸胺腺嘌呤二核苷酸（NAD）裂解，造成能量耗竭，从而导致细胞凋亡。PARP可作为ICE家族多种蛋白酶的底物，核内PARP的降解可能与凋亡细胞核的特征性改变有关。

现在普遍认为，脑缺血损伤后，重度缺血诱发坏死，轻度缺血诱发凋亡。这可以解释缺血中心区为什么发生梗死（坏死），而半暗区以细胞凋亡为主。一些凋亡抑制剂，如Bcl-2家族均可抑制细胞凋亡，减少脑梗死体积。神经生长因子通过抑制ICE的活性，阻断缺血神经元凋亡，起到脑保护作用。

五、缺血性脑损伤后神经元存活的分子机制

缺血性脑损伤后，除了存在凋亡（主动的程序性细胞凋亡）过程，在耐受细胞内还存在一种平行的主动性神经元存活过程。这两种相反的级联过程均由基因表达调控，癌基因bcl-2在抑制凋亡中起重要作用，神经生长因子等也参与神经元存活的机制。

（一）BDNF的表达

BDNF即脑源性神经营养因子，在神经系统的发育、功能维持和神经元群的形成上起重要作用。在不同类型的脑缺血发作后，BDNFmRNA水平均增高，通常位于相对耐受的神经元群。在脑缺氧缺血模型中，BDNF对海马CA1区神经元有保护作用，它可在齿状回颗粒细胞产生。但最近也有报道提出BDNF在某些情况下可增强兴奋性毒性作用，加速凋亡的进程，增加最终的凋亡细胞数量。BDNF对发育中的神经元有促死亡作用，而对成熟的中枢神经系统神经元则有保护作用。

（二）CREB的表达

CREB为环磷酸腺苷反应元件结合蛋白，为一种转录因子，活性形式的CREB可调节多种神经功能，包括神经兴奋性、发育和突触可塑性，参与主动性神经保护作用。在中度缺血缺氧后，凋亡耐受神经元（齿状回颗粒细胞）的CREB磷酸化作用呈迟发性增高；而在死亡过程中的CA1神经元CREB（磷酸化的和非磷酸化的）急剧丧失，出现在细胞死亡开始之前，证实活化的CREB对海马神经元的生存非常重要。调节CREB的靶基因尚未完全确定，这可能与Bcl-2有关。Bcl-2基因编码一种膜相关蛋白，可在多个系统中阻断细胞凋亡，促进细胞生存，在神经系统也是如此。

（三）cyclin H的表达

细胞周期蛋白依赖性激酶（Cdks）通过与细胞周期蛋白（cyclin）复杂的相互作用而活化，Cdks的周期性活化，决定体细胞处于静止期，还是活动性增殖期。cyclinH参与三种基本的细胞过程：细胞周期进展、转录调节和细胞增殖中的DNA剪接修复。缺血后cyclinH主要表达于存活神经元，可能反映这些神经元成功修复DNA损害，并转录神经元修复和存活所需要的信使，在缺血后的神经保护和修复过程中起作用。

六、缺血性卒中神经保护治疗现状

神经保护治疗是针对缺血性卒中的主要病理机制，对缺血性脑损伤的生化和代谢紊乱通过药物或其他手段阻断细胞坏死的不同环节，增加细胞存活能力，促进神经功能恢复。

1. 电压依赖性钙通道阻滞剂 尼莫的平为临床应用的神经保护剂。其主要药理作用为：①能增加正常和脑缺血动物局部脑血流，无盗血现象，一般伴有不同程度的血压下降；②对全脑和局灶性缺血后神经元有防止其凋亡的保护作用。但近年来，国外大规模临床试验研究并未显示尼莫的平的有效性，无论是口服还是静脉给药对缺血性卒中的治疗效果还不能肯定。

2. 谷氨酸（Glu）受体拮抗剂 由于突触前 Glu 过度释放，是通过突触后 NMDA 受体发挥作用。无论是竞争性还是非竞争性 NMDA 受体拮抗剂，均因安全性或预期效果不佳而被迫停止 Ⅱ、Ⅲ 期临床试验。目前很有希望的药物是甘氨酸位点拮抗剂 GV150526，它无中枢神经系统副作用，也显示良好的抑制兴奋毒性作用而发挥神经保护作用。

3. γ-氨基丁酸（GABA）激动剂 GABA 受体是脑内主要的抑制性神经递质受体，能平衡谷氨酸的兴奋性作用，GABA 激动剂能减少缺血诱发的去极化。经临床验证有效制剂氯甲噻唑对 $GABA_A$ 受体有激动作用，对大面积或皮质梗死患者的神经功能恢复有明显改善，无论是对出血性卒中或缺血性卒中均是安全的。

4. 谷氨酸释放抑制剂 BW-619C89 能阻断 Na^+ 通道，抑制突触前兴奋性氨基酸的释放，缺血 6 小时给药仍有效，BW-1003C87 在缺血前后给药均能有效减少脑梗死体积。

5. 抗氧化剂、自由基清除剂 21-氨基类固醇替拉扎特（tirilazed）具有清除自由基抗氧化能力。依布西啉（ebselen）通过谷胱甘肽过氧化物酶样作用发挥抗氧化效力，抑制膜磷脂的过氧化和花生四烯酸的脂质氧化酶，减少自由基的生成。

6. 细胞间黏附分子抗体 中性粒细胞在脑梗死的发展与再灌注损伤中发挥重要作用，使用抗细胞间黏附分子抗体，可使血流恢复，阻抑中性粒细胞浸润到病灶中造成的脑损伤。

7. 生长因子 在临床试验治疗中，显示良好作用的生长因子有碱性成纤维生长因子(bFGF)、胰岛素样生长因子、脑源性神经营养因子和成骨蛋白 I。这些生长因子在卒中急性阶段使用，对神经再塑有明显作用。实验观察，脑缺血后 24 小时给药，尽管不缩小梗死体积，但可以改善神经功能缺损，最近完成的 Ⅲ 期临床试验证明，卒中患者能耐受 bFGF。

8. 一氧化氮合酶抑制剂 选择性抑制 nNOS 和 iNOS 是这类制剂的最佳选择。动物试验显示，L-硝基-精氨酸、L-甲基-精氨酸甲酯等非选择性 NO 合酶竞争性抑制剂，有减轻脑损害的作用，但对亚型选择有限和相对效能较低，抑制缺血损伤的效果并不理想。

9. 细胞膜稳定剂 动物试验和临床证实，胞二磷胆碱可恢复促进缺血时神经细胞膜磷脂的合成，抑制磷脂酶 A_1、A_2 的活性，减少花生四烯酸聚集和乳酸合成，恢复 Na^+-K^+-ATP 酶活性。

10. 神经节苷脂类药物 保护生物膜是打断损伤循环的重要途径，目前研究较为成熟的有神经节苷脂（GM_1），其可稳定生物膜上酶的活性，保护线粒体，同时又具有拮抗兴奋性神经毒作用和加强神经生长因子作用。临床证明能改善脑梗死患者神经功能障碍，但也有无效的报道。

11. 低温疗法 短程的轻、中度低温（30℃~35℃）可减少鼠短暂性脑缺血梗死体积。低温除可降低脑代谢外，还可抑制 Glu 兴奋性毒性，从而发挥细胞保护作用。目前一致认为：急性卒中后数天内，尤其是 3 天内，保持体温在正常范围或使用低温疗法是改善

其预后的重要措施。

12．其他 脑复康是作用于细胞磷脂膜，对ATP的产生、神经介质和第二信使激活等膜结合功能的维持和改善有较好作用，7小时内接受治疗的中至重度卒中患者的神经功能缺损有改善趋势。铁离子具有螯合作用，减轻氧化应激，维持线粒体膜电位，抑制过氧化物水平，预防ATP耗竭。另外有报道，雌性激素、金属镁剂和锰剂、胰岛素、肌酸、麻醉类药物（巴比妥、纳洛酮）均可从不同途径发挥脑保护作用。

七、大鼠局灶性脑缺血模型

为研究缺血性脑血管病（ICVD）的病理生理变化，并为治疗研究提供依据，有必要建立生理指标控制严格、重复性好的活体动物模型。由于大鼠具有脑血管解剖结构和功能与人类近似、种内纯合性好、便于进行统计学处理、价廉易得等优点，而被广泛用作脑缺血的实验动物模型。ICVD的大鼠实验模型制备方法有多种，其中主要有：双侧颈总动脉（CCA）结扎、颈动脉闭塞配合缺氧或放血降压以及四血管阻断法等。但是这些方法提供的多是全脑缺血模型，且对脑以外的其他脏器也有影响，与人类脑梗死通常由单一脑动脉闭塞所致的情形不同，且无法进行健侧与患侧的自身对照研究。大脑中动脉（MCA）是临床上ICVD的易患部位，国内外对大鼠大脑中动脉阻塞（MCAO）局灶性脑缺血的动物模型进行了大量的研究。

1．血管内栓线阻断法 这种模型不用开颅，可制备缺血再灌注模型，模拟了人类永久性及短暂性局灶性脑缺血的不同性状。模型对缺血再灌注时间能进行准确控制，因而便于分析神经元对缺血的敏感性和耐受性，便于评价再灌注作用以及治疗时间窗的选择。由于该模型勿需开颅，术中不引起血压、体温、血气的异常变化，对全身影响小，避免了开颅时对颅内环境的影响。但不同实验室应用该方法制备的模型在成功率、梗死体积、蛛网膜下腔出血发生率、动物早期死亡率等方面不尽相同，这可能与动物的品种、体重、尼龙线粗细、尖端大小、插入深度上的差异有关，另外也与操作者的熟练程度有关。

2．微栓子栓塞阻断法 自颈外动脉（ECA）向CCA逆行插管并注入大鼠自体血凝块碎片与生理盐水配制的混悬液，可造成颈内动脉（ICA）系统，主要是MCA供血区的缺血性损害。梗死灶位于同侧大脑皮质、基底节及海马等部位。这种栓塞性脑梗死模型很接近人类自然栓塞现象，成功率高，手术创伤小。但存在不能预见缺血部位和范围、不能控制再通、对侧亦能受累以及可能导致外源物质引起的炎症反应等缺点，因此此模型仅限于一些特殊研究的应用，如溶栓治疗及血小板微血栓形成后的脑病理改变研究等。

3．开颅机械闭塞法 电凝并切断MCA起始部至大脑下静脉之间或者嗅束内侧2mm至大脑下静脉之间的一段MCA后，可阻断豆纹动脉及近端小皮质支的侧支血流，梗死发生率可达100%，在基底节区和皮质形成较恒定的梗死灶。这为研究不可逆性脑缺血提供了可靠的动物模型。应用套线或微动脉夹可制成脑缺血再灌注模型，但技术要求较高。这种开颅机械MCA的模型，在一定程度上模拟了人类一侧大脑半球缺血性梗死的情况，对全身影响小，存活时间长，适于脑缺血后长期的神经运动功能缺损、介入治疗及康复策略的研究。其缺点为：对毗邻脑组织可能产生损伤，有潜在的脑脊液瘘形成，对血管的过多操作及继发血管痉挛可影响缺血后的侧支循环，损害咀嚼功能，术后影响动物进食。

4．化学刺激诱导血栓性闭塞法 $FeCl_3$局部浸润动脉可使血管内膜剥脱，内膜下组织

暴露，从而引起动脉内血栓形成。已知的抗栓药阿司匹林及溶栓药尿激酶均可减小此模型制备的脑梗死范围，改善行为障碍。该模型的建立为抗血栓药的筛选研究提供了较好的途径，但是这也存在开颅带来的弊端。

5. 光化学诱导血栓形成法　以一定波长的光束经颅骨表面照射已静脉注射光化学诱导剂玫瑰红 B 的鼠脑特定部位，制成大脑皮质血栓性梗死性模型。这种模型具有以下优点：①脑梗死形成与人类血栓形成性脑梗死的发病过程相似；②可预知和控制脑梗死的部位、范围和深度；③损伤性小，存活率高；④方法简便，重复性好，短时间内可完成较多样本的制作。尤其适用于某一特定脑皮质伤后神经行为学、病理形态学和神经生化学改变的定量动态分析以及脑保护剂的量效评价。其缺点为：光敏物质的导人对研究全身血液循环系统的变化掺入了复杂因素；微血管明显损伤、血脑屏障早期开放、血管源性脑水肿均为大血管闭塞的非典型表现，不是人类脑血栓形成的代表特征；由于动脉末端阻断，使得该模型不适于对提高侧支循环药物疗效的评价。

6. 内皮素-1（ET-1）灌注诱导血管收缩法　在中枢神经系统，ET-1 除通过其强烈持久的缩血管作用使局部脑血流（rCBF）减少，促进梗死形成外，还可直接损伤神经元及胶质细胞，诱发卒中。将清醒大鼠固定，经定向导管向 MCA 管腔周围的脑实质内灌注微量 ET-1，10 分钟后，平均动脉压增加 20%，而 MCA 供应区 rCBF 减少 93%以上，24 小时后产生类似于 MCA 永久性闭塞后的缺血性损害特征。术中不需要麻醉动物，便于观察动物在缺血即刻出现的行为改变，且可避免巴比妥类等麻醉药物脑保护作用对实验结果分析的影响。此法的不足是需要开颅。

各种大鼠 MCAO 模型互有利弊，在实践中应根据不同需要加以选择，随着技术的不断发展，各种脑缺血实验动物模型的制备方法日趋完善，可为人类更深刻认识 ICVD 的发病机制，研究新的治疗对策提供重要的实验手段。

八、转基因鼠

许多因素与脑缺血有关，如：兴奋性氨基酸、炎性细胞因子、自由基、凋亡基因等，这些因素在研究中的互相干扰是一个不容忽视的问题。转基因动物的问世，使人们可以通过基因操作的方法，将编码这些相关因素的基因导入受精卵或床前的胚胎细胞中，使其在脑内特异性表达，为分别研究每个因素在发病机制中的作用提供了可行的途径。

转基因小鼠是指那些用实验方法导人外源性基因，并在其基因组内稳定地整合且能遗传给子代的小鼠。目前建立转基因小鼠的方法有：显微注射法、逆转录病毒法、胚胎干细胞介导法、电脉冲介导法、磷酸钙介导法、精子载体法等。由于显微注射法得到的子代动物的外源基因携带率和表达率都较高，因此最常被采用。显微注射法是将构建好的外源基因通过显微注射的方法导人受精卵的雄原核中，然后再将注射后的受精卵移植到假孕小鼠的输卵管中，在假孕鼠的子宫内发育成熟，分娩后通过分子生物学鉴定，筛选出携带并表达外源基因的转基因小鼠，该小鼠能将此外源基因传递给子代。转基因小鼠用于脑缺血机制的研究有很多优点：①可以使与脑缺血有关的某种基因过度表达或完全不表达，从正反两方面研究该基因的作用；②可以通过改变 DNA 的结构或整合位点而控制其产物的表达量和表达时间；③这些转基因产物在胚胎发育的一定阶段表达后就作为自身的一个成分出现，而不是用药物外源注射的，从而更能反映该基因的固有作用。

目前转基因小鼠在脑缺血研究中，已用于清除自由基酶类、凋亡基因、炎性细胞因子、兴奋性氨基酸、载脂蛋白等方面的研究。虽然转基因动物的出现只有十几年时间，但由于它固有的优越性，已在脑缺血性疾病的基础研究领域取得了大量重要成果，建立了多种有价值的转基因小鼠模型，显示了其巨大的研究应用价值。

（李 伟）

第二节 短暂性脑缺血发作

短暂性脑缺血发作（transient ischemic attack，TIA）是指一过性脑供血不足引起的局限性脑功能障碍，通常持续几分钟~1小时，最长不超过24小时，可反复发作与缓解。TIA被认为是脑梗死的先兆和重要危险因素，其发病率约30/10万，占脑血管病的6%左右。

一、病因和发病机制

TIA是一种临床综合征，病因复杂多样，不同年龄段，其发病机制各异。各种原因造成的微栓塞、脑血管痉挛及血流动力学障碍均可导致TIA发作。

（一）动脉粥样硬化

动脉粥样硬化性微栓塞是最常见和最重要的原因。栓子多来自颈内动脉颅外段，如颈动脉窦中的血栓栓塞以及动脉粥样硬化斑块。微栓子阻塞血管导致供血区缺血而造成功能障碍。由于栓子的自溶或侧支循环的建立，血流恢复，症状消失。近期应用经颅多普勒检测颅内动脉微栓子信号（microembolic signal，MES）发现，栓塞是一个无症状或有症状的动态过程。一项TIA发作间期MES动态检测，56%的患者在间隔48小时的2次检测中（每次30分钟）至少有1次出现MES，MES既可在双侧大脑半球，又可在单侧与发作症状相对应区（Delcker A等，2000）。另有研究表明，24小时内无症状微栓子可成群出现，凌晨和傍晚频率增加。颈动脉内膜切除术期间，缺血的发展与MES出现频率的爆发性有关。某些患者在症状出现后，微栓子以较低的频率持续24~48小时，此后逐步降低（王介明，2000），这可能是TIA反复发作与缓解的原因之一。

约20%~40%TIA患者发作后影像学显示梗死灶，其中半数与临床定位相符，有人认为它是脑梗死的一种特殊类型，称为"TIA型脑梗死"或"有短暂症候的脑梗死"，TIA后的持续性局部脑组织低灌注可能是其主要原因。此类梗死的无症状性可能与TIA诱导的脑缺血预适应对缺血组织的保护有关。脑组织一次或多次短暂性缺血再灌注后，对以后较长时间的缺血性损伤能产生耐受性，使梗死范围缩小，神经功能缺损症状明显减轻或消失。脑组织缺血耐受一般在短暂缺血再灌注1天后出现，持续约7天（段光明等，2000）。少数患者TIA临床血管定位侧别与影像学脑梗死侧别不一致，可能与微栓子的动态变化性及脑血管侧支循环的建立有关。颈内动脉严重狭窄或闭塞后，其远端及其分支的血供可主要来自对侧颈内动脉或经后交通动脉而来自椎基底动脉，此外还有颈内与颈外动脉之间的侧支吻合（李大年，1982）。

（二）血管炎

分为感染性及非感染性血管炎，前者多见于真菌、螺旋体及细菌性感染如结核性脑膜炎等。由于血管壁的炎性细胞浸润，管壁坏死及内膜增厚、纤维化，造成管腔狭窄和血栓

形成，终因血流量下降或栓子脱落导致缺血发作。后者以自身免疫性反应所致血管炎性损害多见，如 Takayasu 动脉炎、系统性红斑狼疮、过敏性血管炎、肉芽肿性血管炎等。Moyamoya 综合征是儿童及青年 TIA 患者不容忽视的重要病因。尤其见于 20 岁以下的青年人，颅底异常血管网造成的血流动力学紊乱或血管分段阻塞，可导致以发作性一侧或交替性双侧瘫痪为主要症状的 TIA 发作。

（三）血流动力学异常

各种原因所致急性血压下降、心律失常、锁骨下动脉盗血、脑动静脉畸形、颈部血管受压等，均可造成脑局灶性血流量下降，脑组织缺血缺氧，当病灶区低灌注持续至足以损害神经元功能，而又未达到引起梗死程度时，出现 TIA（李大年，1983），若血流迅速恢复，受损神经元功能发生逆转，则症状缓解。我院曾采用放射性核素脑血管造影观察颈动脉系统 TIA 患者脑血流动态变化，发现发作间期半数以上仍存在和症状相应的脑部局灶性血流减少，也可能是 TIA 反复发作，最终导致卒中的潜在因素（李大年等，1986）。

（四）血液异常

见于血小板增多症、服用避孕药、雌激素治疗、妊娠及产后、手术后、癌症患者引起的血液凝固性增高。此外，某些抗凝血因子如蛋白 C、蛋白 S、抗凝血酶Ⅲ的缺乏与青年 TIA 关系密切。近年来抗磷脂抗体已被公认为缺血性脑血管病的独立危险因素（aassg，1993），抗磷脂抗体直接或通过辅助因子与体内的血管内皮细胞、血小板及神经元中的磷脂成分结合，通过一系列复杂途径干扰凝血途径，导致缺血发作。对于 TIA 发作频繁的青年患者，特别是伴有自身免疫性疾病而不具备其他卒中危险因素者，应警惕该病。

（五）血管痉挛

某些造成颅内动脉收缩的因素如偏头痛、脑血管造影时的机械性刺激、栓子对血管壁的刺激等，可引起局灶性血管痉挛，导致一过性血管狭窄，局部脑组织缺血而诱发 TIA。

（六）其他

如颈内动脉纤维肌肉发育不良、伴皮质下梗死及白质脑病的常染色体显性遗传性脑动脉病（CADASIL）、遗传性出血性毛细血管扩张症等。

二、临床表现

多见于中老年，急性起病，从症状出现至高峰不超过 5 分钟，持续数分钟至数十分钟，大多数在 1 小时之内，偶尔长至 24 小时。TIA 持续的时间越长，脑梗死发生的几率越大。临床症状依受累血管的不同而表现各异，颈内动脉系统 TIA 主要表现为单肢或偏侧肢体的瘫痪或感觉障碍、中枢性面瘫、失语、单眼黑朦等。椎基底动脉系统 TIA 表现为眩晕、复视、吞咽呛咳、视野缺损、共济失调、交叉性瘫痪、猝倒发作等。

短暂性全面性遗忘症（*transient global amnesia*）被某些学者认为是一种特殊类型的 TIA 发作。典型表现是突然近记忆力丧失，短暂不能获得新知识，不同程度的逆行性遗忘，但自知力和人格不受影响，持续数分钟或数小时后，自然恢复。大脑后动脉短暂缺血致边缘系统功能障碍可能为主要原因。

少数患者以精神障碍为 TIA 的首发症状（邓英太，2000），表现为兴奋躁动、攻击行为、言语猥琐、幻视、幻听或悲观抑郁等，持续数分钟至数小时，反复发作，最后可能发展为有神经功能缺失症状的 TIA 或脑梗死。TIA 发作后可长期遗留神经心理障碍，表现为

记忆和智能障碍。

影像学检查：CT或MRI检查可以正常，亦可以出现与症状相一致或不相一致的梗死灶。国内一组150例影像学资料（王素香，1996），49例未见异常；30例有与症状一致的脑梗死；71例显示无症状性脑梗死。随访发现，影像学改变阳性者日后永久性卒中的发生率高。有报道极少数患者CT有脑出血改变。

发射计算机体层摄影（ECT）：多数TIA患者可出现与临床定位相符合的局部脑组织灌流量下降，少数呈双侧半球或与临床定位不一致的低灌注区，另有部分患者显示正常。ECT检查正常者，在TIA后数周内发展成脑梗死的机会极少。

经颅多普勒超声（TCD）：能够监测动脉粥样硬化斑块及脑动脉血流中的微栓子，帮助确定栓子损害的部位，寻找TIA病因，指导治疗。

三、诊断与鉴别诊断

TIA的诊断主要依靠病史，反复出现刻板的神经功能缺失表现，且症状在24小时内完全恢复，应考虑此病。一般应与部分性癫痫、晕厥、血管性头疼、周期性瘫痪等鉴别。诊断TIA主要应寻找病因，老年人常规行血糖、血脂、TCD等检查。对青年人进行血沉、风湿系列、抗磷脂抗体等检查排除自身免疫性疾病；用酶联免疫吸附试验（ELISA）监测血液中囊虫抗体排除脑囊虫病；用血清钩体显凝试验和补体结合试验排除螺旋体病；对某些TIA发作频繁的青年患者，有必要行脑血管造影以明确有无moyamoya病等其他血管性疾病。

四、治疗与预后

TIA的治疗应注重个体化，特别对非动脉粥样硬化所致TIA者，应针对不同病因，采取不同措施。未经治疗的TIA以后发生脑梗死的可能性为5%～7%，比无TIA的人群高16倍。CT或MRI显示有与症状相一致的梗塞灶或出血者，应分别按脑梗死或脑出血处理。对于首次动脉粥样硬化所致TIA发作患者，即应及时识别危险因素，采取措施加以干预。TIA的危险因素包括高血压、糖尿病、高脂血症、心脏疾患、吸烟、过度饮酒、服用避孕药及遗传家族史等。同时，给予积极的药物治疗。

（一）抗血小板聚集

TIA一经确诊，应立即服用抗血小板聚集药，最常选用的代表药物有以下几种：

1. 阿斯匹林　主要作用机理是使环氧化酶乙酰化，抑制环氧化酶活性，从而阻断血栓素的合成。目前国际推荐阿斯匹林的最适剂量为25mg/d～325mg/d，分2～4次服用。我国采用25mg/d～75mg/d的长期、小剂量疗法。阿斯匹林口服后吸收迅速（约8～30分钟），血药浓度多数在20分钟内达高峰，且半衰期短（3～5小时），因此，TIA一经确诊，应立即服用。如果患者无明显副作用，可长期口服或与其他抗血小板药交替服用。主要副作用为胃肠毒性，轻者恶心、上腹部疼痛，重者胃肠出血，其强弱与剂量有关。对于服用阿斯匹林期间TIA再发，或因胃肠道反应不能耐受者，可选用其他抗血小板药。

2. 噻氯匹啶　通过激活腺苷酸环化酶，促进cAMP生成及抑制血小板膜糖蛋白Ⅱb－Ⅲa与纤维蛋白结合、增加前列环素生成等多种途径抑制血小板聚集性。一般口服后24～48小时发挥作用，5～8天达高峰，停药后其抗血小板作用仍可持续5～7天。常用剂量为

250mg/d，每日1次。噻氯匹啶的抗血小板作用无性别差异性，因此对于女性患者、服阿斯匹林治疗失败者、椎基底动脉TIA、伴高血压及糖尿病者，可应用噻氯匹啶。由于该药与阿斯匹林的作用环节不同，故两者可以联合应用，特别是TIA后的1～2天，可以更好的发挥阿斯匹林作用迅速的优势。最常见的副作用为腹泻，最严重的副作用为粒细胞减少，大多数发生在最初3个月内，故需每2周作细胞学分类计数检查。

3．氯吡格雷（Clopidogrel） 化学结构及作用机制与噻氯匹啶相似，但副作用较轻，特别是没有严重的骨髓毒性，因此可作为阿斯匹林的另一替代药物，尤其对于阿斯匹林不能耐受者。

4．其他抗血小板药 如潘生丁、银杏叶制剂、丹参等在临床上均可采用。

（二）抗凝治疗

对于TIA发作频繁或抗血小板治疗无效患者，可采用抗凝药物。低分子肝素是肝素的降解产物，相对分子质量为4 000～5 000，抗血栓特异性强，皮下注射生物利用度可达95%，半衰期为200～300分钟，为普通肝素的2～4倍。而其出血、血小板减少、骨质疏松等危险性均小于普通肝素。用法为皮下注射5 000U，每日1～2次，连续10～14天。但亦应经常检测出凝血时间，注意出血倾向。对伴有心房颤动的TIA患者，应选择华法令长期口服以预防发作。

（三）改善脑循环

首先去除引起脑血流量下降的病因，如调整血压、改善心功能、补充血容量等。低分子右旋糖酐既有扩容作用，又能降低血液黏稠度、改善微循环。剂量为每日250～500ml，10～14天为一疗程。其他常用药物有钙离子拮抗剂、培他啶、烟酸、罂粟碱等。

（四）外科治疗

1．颈动脉内膜切除术 对高度颈动脉狭窄（血管狭窄70%～99%）的TIA患者，颈动脉内膜切除术为最佳适应证。对狭窄50%～69%者，其手术疗效不及严重狭窄者，该手术对狭窄<50%的患者无效。

2．颈动脉血管内支架术 主要适应于动脉粥样硬化所致狭窄率大于70%者，其危险性低于内膜切除术，主要并发症为栓子脱落所致脑栓塞。

3．对椎基底动脉显著狭窄、经内科治疗无效者，可行椎动脉－颈总动脉吻合或行血管内支架术。

临床病例讨论

病例1

病历摘要 男性，36岁。患者4年前突感右侧上下肢麻木、无力，伴言语不清、舌笨拙及双眼右侧视物不清，持续5～6分钟后，肢体无力及言语功能缓解，此后2天又有同样发作4次，发作后左枕部持续性剧烈疼痛，无恶心及呕吐，行颅脑CT及腰椎穿刺检查均正常。按“TIA、偏头痛”给予低分子右旋糖酐、复方丹参、阿斯匹林、脑益嗪等治疗后好转，20天后视力恢复。此后4年反复出现右侧肢体无力麻木，伴言语不清及偏盲，每次5～6分钟，频繁时每日发作6次，经上述治疗能缓解。既往有高血压病史15年，父亲及弟弟有高血压史。吸烟史10年，每日10支，无饮酒史。查体：青年男性，神志清，体温36.5℃，脉搏70次/min，呼吸20次/min，血压130/80mmHg，心肺听诊正常。眼底：

A:V = 1:2，可见动静脉交叉压迫现象。脑神经正常，四肢肌力Ⅴ级，肌张力正常，腱反射等叩，双侧病理征阴性。血糖3.9mmol/L，胆固醇6.17mmol/L，甘油三酯2.92mmol/L。数字减影脑血管造影（DSA）示右颈内动脉自起始部开始狭窄，边缘光滑，经C2部呈完全闭塞，可见一细支发出并与右大脑中动脉交通，右颈外动脉主干及其分支正常。左颈内外动脉主干及其分支正常，并通过前交通使右侧大脑前、中动脉显影，右侧大脑前、中动脉主干及其分支正常，椎基底动脉主干及其分支正常，并通过后交通使双侧大脑前、中动脉显影，尚有部分造影剂通过P－M间显示。结论：右颈内动脉闭塞，广泛侧支循环建立。

讨论　患者为青年男性，以反复发作性右侧肢体麻木无力、右侧偏盲及枕部疼痛为主要症状，每次持续5～6分钟，临床诊断符合左侧颈内动脉系统TIA，同时合并椎基底动脉系统以左侧大脑后动脉缺血为主的TIA，但DSA显示右侧颈内动脉的狭窄及闭塞，提示其侧支循环的广泛建立是导致临床定位侧别与影像学不一致的主要原因。右侧动脉闭塞后，由来自左侧颈内动脉及经后交通动脉而来自椎基底动脉的血供，供应右颈内动脉远端及大脑前、中动脉，因此，该侧并不出现缺血症状。而左侧颈内动脉及大脑后动脉，由于“盗血”效应，反而出现血流量下降，当其供血区域血流减少至损害神经元功能时，出现TIA发作。

李大年等（1982）应用放射性核素脑血管造影对20例颈内动脉闭塞作远期随访，发现临床症状恢复主要与脑部血管侧支循环建立的良好程度有关，其次才是闭塞血管的再通。另发现3例闭塞对侧半球充盈减少，时相延迟，提示血流量下降。后用同样方法（1986）观察45例颈内动脉系统TIA，结果示30例发作间期一侧半球灌流减少及时相延缓，其中7例病变侧别与症状出现侧别相一致，4例双侧对称性充盈稀疏、时相延缓。提示由于侧支循环建立造成的血流动力学改变与TIA的发作部位及形式密切相关。

患者为青年男性，但有十几年高血压病、高血脂及吸烟史，同时合并高血压家族史，推测高血压所致动脉粥样硬化是造成右颈内动脉狭窄、闭塞的主要原因。常规给予抑制血小板聚集、抗凝及改善脑循环药物等有助于改善供血状况、预防发作。

（本病例由山东淄博市中心医院神经内科吴伟利医师提供）

病例2

病历摘要　女性，43岁，医生。患者入院前20余天突然左侧上下肢无力，伴口歪，当地查左侧中枢性面舌瘫，左侧Babinski征（+），持续十几分钟自然缓解，此后每隔2～3天发作1次，无发热及头痛。颅脑CT检查正常，当地给予阿斯匹林、复方丹参、降纤酶等药物治疗后，发作未能控制。入院检查：体温36.6℃、脉搏70次/min、血压123/77mmHg，心肺无异常。发作时左侧肢体肌力Ⅱ°～Ⅲ°，左侧中枢性面舌瘫，左病理征（+）。发作间期神经系统查体无异常，血糖、血脂均正常，血沉23mm/h。颅脑MRA示：脑基底部呈团状迂曲扩张的血管影，大脑基底动脉环未完整显示，右大脑前、中动脉分支根部狭窄，各动脉分支显示不良。2次查血清钩体凝集溶解试验均为阳性。

治疗经过　给予青霉素800万单位，分2次静脉滴注，同时合并应用激素、脱水剂及改善脑循环药物，2周后患者症状缓解。后长期口服抵克力得，现已用药2.5年，未再复发。

讨论　患者急性起病，主要表现为发作性左侧肢体瘫痪及左中枢性面瘫，诊断符合颈

内动脉系统TIA。早期治疗失败的主要原因是未及时寻找病因。本例为42岁女性，既往无高血压、高脂血症、糖尿病及脑血管病家族史，诊断动脉粥样硬化性TIA显然证据不足，而非动脉粥样硬化因素所致继发性血管病可能性大。故入院后行颅脑MRA检查，发现脑底部异常血管网。又因国内报道近半数烟雾病是由钩端螺旋体感染引起，且钩体脑动脉炎患者多无急性感染史，故本例虽无钩体感染或接触史，仍常规行钩体凝集溶解试验，结果为阳性，对症治疗后，症状缓解。

钩体感染后，因免疫复合物沉积于动脉壁导致动脉炎，引起血管狭窄或闭塞，终致血管异常增生、侧支循环形成。脑血循环失代偿早期常以血流动力学紊乱为主，表现为TIA等缺血性脑血管病征象。本例提示对不明原因的非动脉粥样硬化性TIA，尤其对药物治疗无效的中青年患者，应及时寻找病因，避免延误病情。

（孙 琳）

第三节 烟 雾 病

烟雾病即moyamoya病，又称脑底异常血管网，是一组以颈内动脉虹吸部及大脑前、中动脉起始部狭窄或闭塞，脑底出现异常的小血管网为特点的脑血管病。因在脑血管造影时呈现许多密集成堆的小血管影似吸烟吐出的烟雾故名。本病于1955年首先由日本清水和竹内描述，1966年由铃木二郎命名，最初认为是日本特有的一种疾病，以后在中国人，白种人，高加索人及黑种人中均有发现，不过报道的文献以日本和中国为多。本病是目前危害儿童及青少年最严重的一种脑血管疾病，应引起重视。

一、病因或发病机制

虽然以前有学者发现个别家族中母子或兄妹、或孪生姐妹有类似疾病，考虑与先天因素有关。但目前根据临床、病理、免疫及动物实验研究可以认为本病是一组后天获得性闭塞性脑血管病。据文献报道多种疾病均可引起本病，但最多见的是原发于脑底动脉的闭塞性脑血管病。白求恩医科大学的研究表明：在兔的颈动脉附近或静脉内反复注射马血清成功制成烟雾病的动物模型，其病理改变与患者的病理改变完全一致，增生的内膜与异网血管壁上均可见IgG沉着，炎症反应不明显，支持其为免疫反应性血管炎。这类疾病可称为原发性烟雾病（原发性moyamoya病）或原发性脑底异常血管网；另一组实验系将兔的颈动脉不全结扎或在颈动脉附近反复注射去甲肾上腺素引起持续血管痉挛，这两组动物也有异网血管形成，但颈内动脉仅有内膜损伤或血栓形成，与已知原因如文献报告的神经纤维瘤病、颅咽管瘤、结核性动脉炎、动脉硬化、放射治疗后和外伤等引起的烟雾病的发病机理相似，这类疾病可称为继发性烟雾病（继发moyamoya病或moyamoya综合征）或继发性脑底异常血管网。一般所谓的脑底异常血管网或moyamoya病应仅指原发性者，即变态反应性脑血管炎所致的moyamoya病。

二、病 理

Willis动脉环主干血管特别是颈内动脉末端和大脑中、前动脉起始段变硬、粗细不等（图10-1）。切面见管壁增厚、管腔狭窄甚至闭塞。内膜明显增生，光镜和电镜均证实增生

的细胞为平滑肌细胞，它们来自中膜，系穿过断裂的内弹力层长入内膜者，内弹力层高度迂曲分层，有时呈菊花状，病变严重者亦可见断裂；中膜萎缩变薄，平滑肌细胞明显减少；外膜改变不明显，偶见少许单核细胞浸润（图 10-2～4)。这些病变血管的近心端改变较重，越远端越轻。脑底蛛网膜下腔内可见出大脑中、前动脉及部分大脑后动脉发出的增生、扩张的深穿动脉，卷曲蛇行相互交织成网状，即异网血管（图 10-5)，其数量多少不一，以视交叉池、脚间池处为多，并由脑底进入脑内。异网血管中有的管壁菲薄管腔大，易出血；有的管壁厚管腔小，有的管壁呈玻璃样变，易致成缺血。某些异常血管成堆出现，颇似血管畸形（图 10-6)。烟雾病合并囊性动脉瘤者占 5%～6%，比一般人的 0.5%～1%高 5～10 倍，且多位于 Willis 动脉环的后部，与先天性动脉瘤多位于 Willis 动脉环前部不同，这与前头部血管狭窄闭塞，后头部血流代偿性增加有关。脑内还可见粟粒样动脉瘤（图 10-7)，偶见夹层动脉瘤。

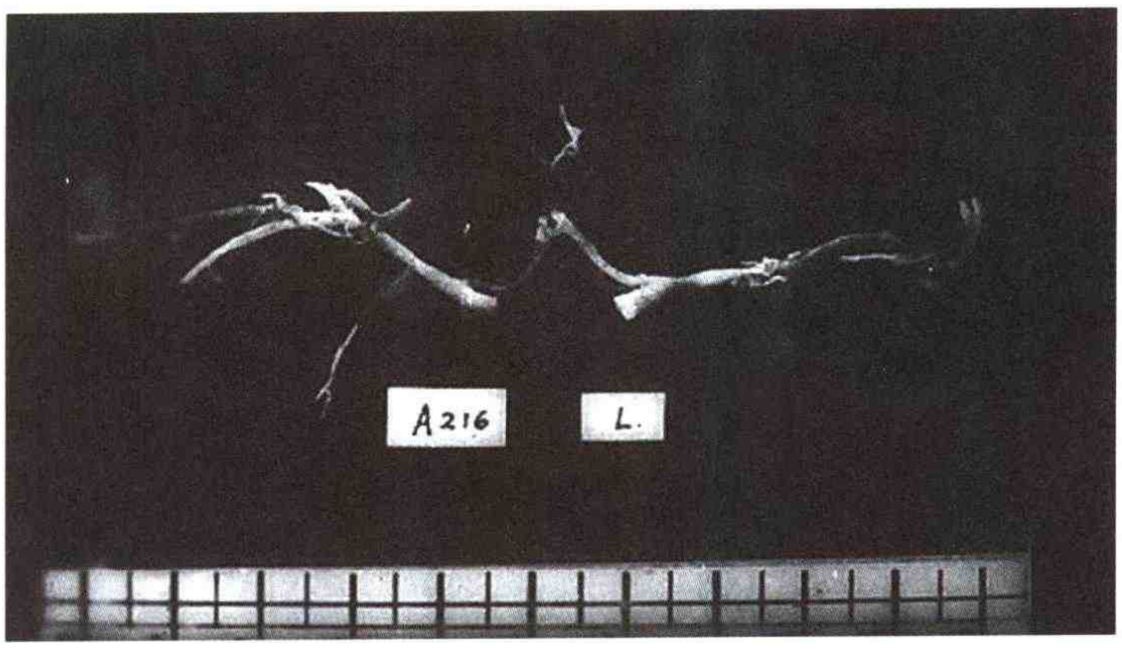


图 10-1 moyamoya 病大脑中动脉粗细不等



图 10-2 moyamoya 病大脑中动脉，内膜明显增厚，管腔狭窄，弹力纤维迂曲变性；中膜萎缩变薄；外膜偶见炎细胞浸润（HE，10×10）

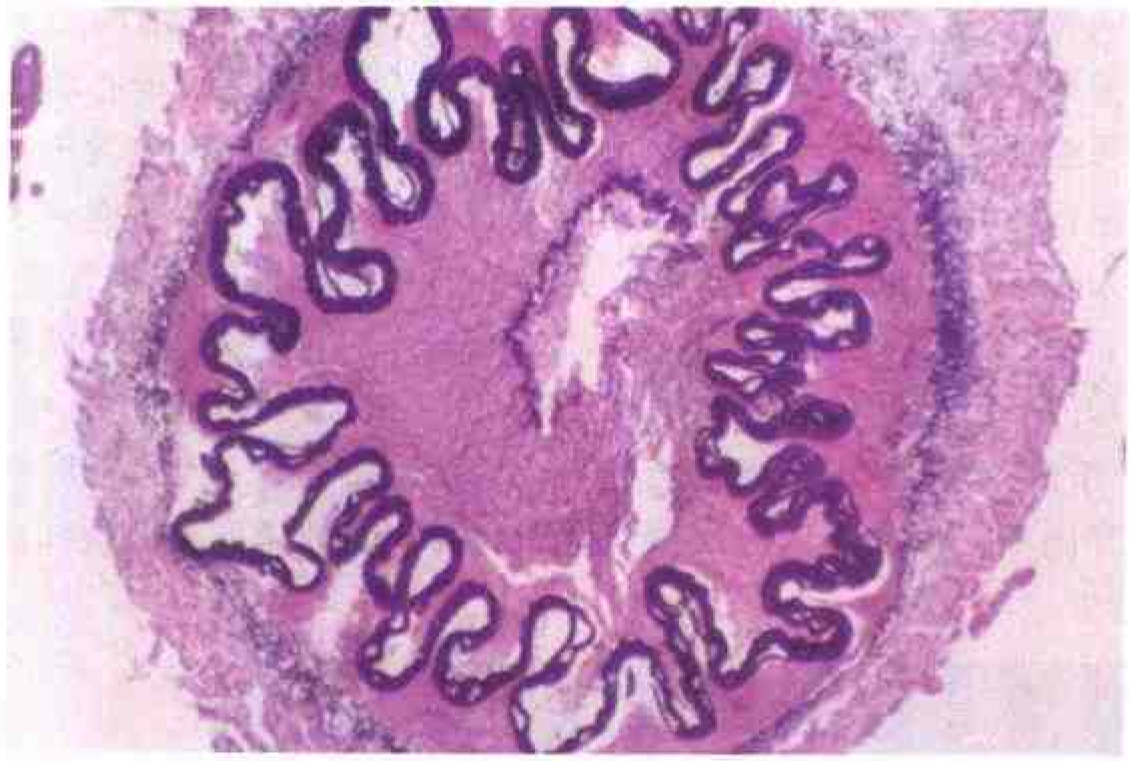


图 10-3 moyamoya 病大脑中动脉，弹力层变性，高度迂曲、分层，呈菊花瓣状（Van Gieson 染色，×72）

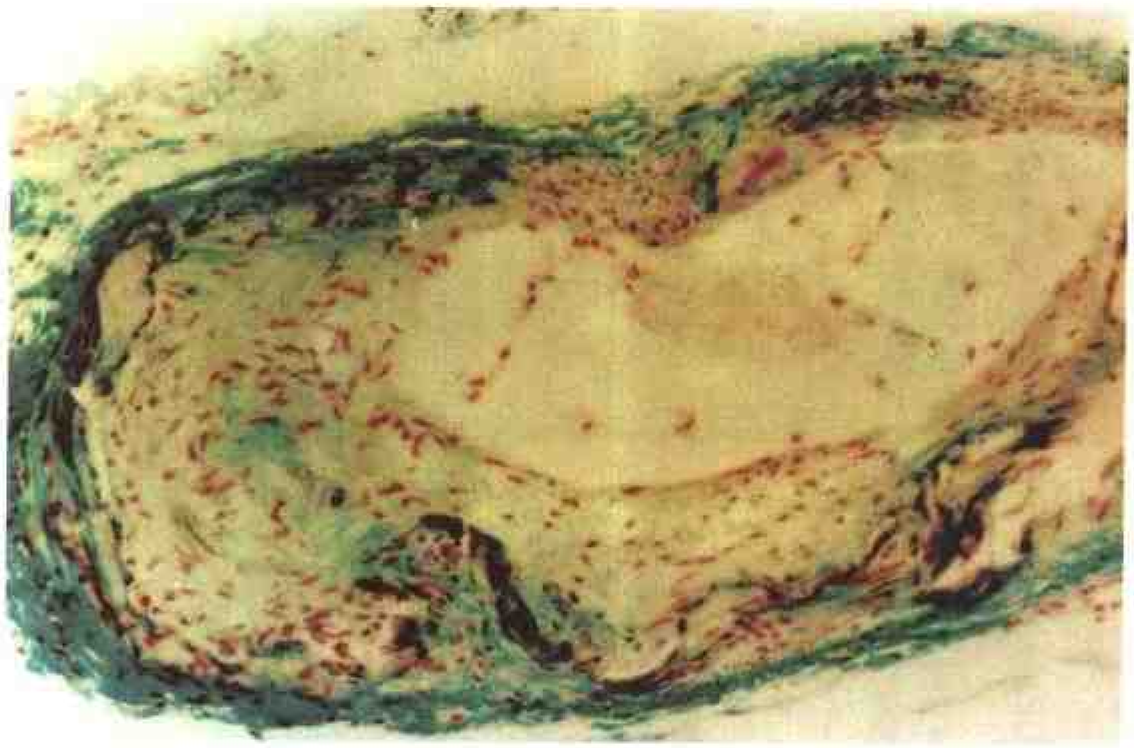


图 10-4 实验性兔 moyamoya 病颈动脉，中膜平滑肌细胞沿内弹力纤维断裂处向内膜伸入，致内膜增生变厚，管腔狭窄（Pollak 染色，平滑肌细胞染成红色，10×10）

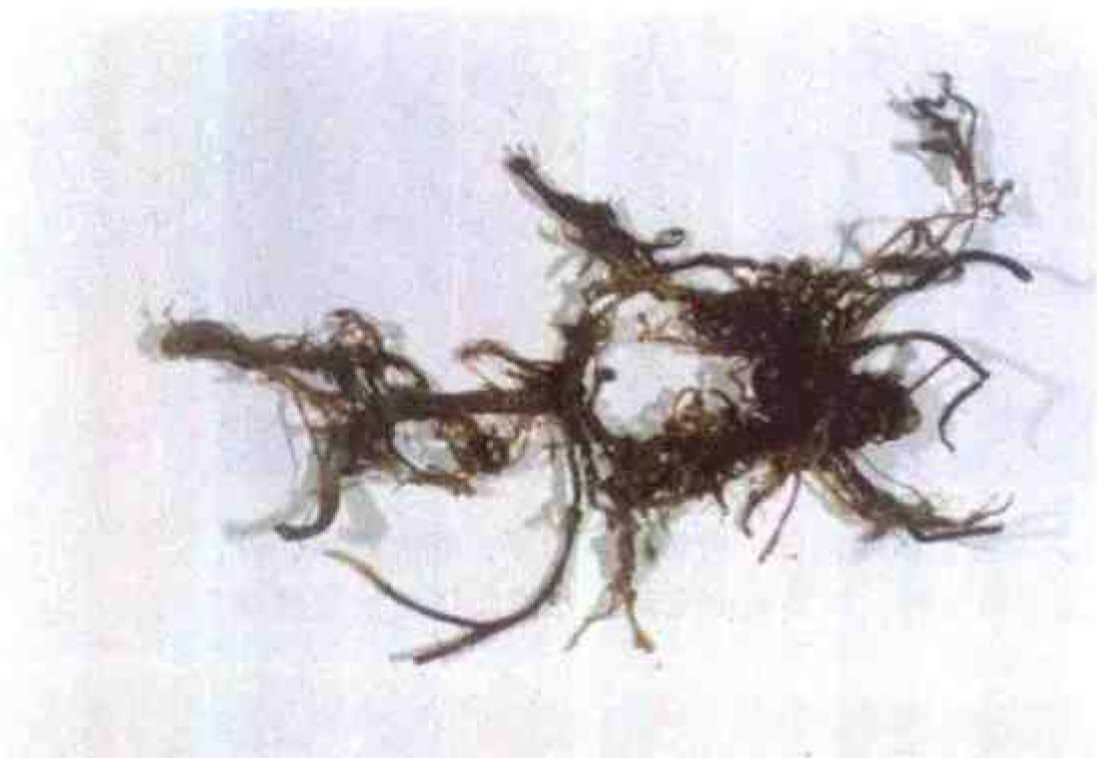


图 10-5 Willis 动脉环主干血管发出大量增生的异网血管



图 10-6 异网血管成堆出现，颇似血管畸形（Mallory 三染色，×40）



图 10-7 粟粒样动脉瘤（HE，×200）

烟雾病的早期，主要是 Willis 动脉环主干血管的狭窄闭塞期，血管代偿功能尚未完全形成，故脑内多出现缺血性改变，且常见多发性脑梗死灶、反复多次出现脑梗死者可见脑萎缩。侧脑室及第三脑室壁距心脏最远，又处于边缘带，常有不同时期的缺血软化灶。随着增生的代偿血管增多，管壁菲薄的异网血管、各种动脉瘤的形成、以及脑室周围等处出现的梗死性出血，均可引起脑内或蛛网膜下腔出血。烟雾病引起的脑出血，多见于蛛网膜下腔、脑室与脑叶，与高血压脑出血多发生于基底节附近不同。

三、临 床 特 点

文献报告发病年龄最小 2 岁，最大 65 岁，平均 29.25 岁，以儿童及青少年为多，15 岁以下占 30%～45%。故以儿童及青少年为多。本病患者中罕有血压增高者，一般无发热，常以卒中形式起病，可出现脑缺血或脑出血两组症状，分述如下：

（一）缺血组

发病年龄相对较轻，平均年龄18.4岁，多见于儿童及少年。临床上可表现为脑血栓，也可出现TIA。患者常有多次卒中发作史，文献报告1次发作者占13.3%，2次发作者占60%，3次发作者占26.7%。在CT或MRI检查时80%可见脑内多发梗死灶。多呈急性发病，也有亚急性发病者，起病时常有头昏、头痛、肢体麻木、瘫痪、精神不振、言语不清等症状，常在一侧肢体瘫痪好转后又出现另一侧肢体瘫痪，肢体瘫痪多为不全瘫，也有全瘫者，优势半球病变可出现失语。病灶多发者可出现假性球麻痹、精神障碍、智力减退或痴呆，约40%的患者伴有癫痫发作。

（二）出血组

发病年龄多较缺血组为晚，平均发病年龄33.1岁，以青壮年为多。血压多正常。发病突然，常见的出血部位为蛛网膜下出血、原发性脑室出血及脑叶出血，以上3种出血占本病颅内出血的78%～90%，少见者为壳核出血、丘脑出血及尾核头出血。故moyamoya病引起的颅内出血多为部位体征不明显的出血，常以头痛、恶心呕吐起病，部分患者可有不同程度的意识障碍。其临床症状体征与其他原因引起的颅内出血相同，预后似较好，有人报告18例moyamoya病引起颅内出血的患者，随访5.4年，13例（72.2%）预后良好，5例（27.8%）出现1次或多次复发。

值得提出的是moyamoya病引起原发性脑室出血较多，是原发性脑室出血的主要原因。该处容易出血除脑室壁的异网血管及粟粒型动脉瘤破裂出血外，很重要的原因是梗死性出血，因脑室周围的血液是由一组从脑室表面向脑实质方向扩展的由脉络膜前、后动脉末梢分支组成的离脑室分布的血管和另一组由穿过脑实质向脑室周围分布的末梢动脉所供应，两组血管均为终末支，基本上不发生吻合，即构成边缘带。同时这些末梢支距离心脏最远，又是在Willis动脉环主干血管出现病变后增生、代偿的细小动脉，故易导致脑室壁缺血软化，发生梗死性出血。

四、辅助检查

1．脑血管造影及DSA　是确定本病的主要依据，其特征为：①双侧颈内动脉虹吸部及大脑前、中动脉近端明显狭窄或闭塞；②脑内可见多少不等的纤小动脉组成的血管网，如吸烟后吐出的烟雾（图10-8），这些异常血管约93%位于基底部，偶尔也可见于大脑穹隆面及筛窦处；③脑内其他部位可见丰富的侧支循环，如28%的大脑中动脉额顶升支（M3）增粗与大脑前动脉发生吻合；颈外动脉通过眼动脉向颅内供血，可见眼动脉增粗（23%）与大脑前动脉吻合，或在筛窦内与上颌动脉分支吻合；由脑膜中动脉和颞浅动脉构成的代偿性血管网。随着病期的不



图10-8　脑血管造影见许多粗细不等的小血管网，如同吸烟后吐出的烟雾

同，同一患者的造影所见亦不相同，Suzuki 将其分为 6 个不同时期：①颈内动脉狭窄期；②脑底异常血管网初发期；③异网增重期；④异网细微期；⑤异网缩小期；⑥异网消失期。此外，在造影时还可发现动脉瘤，其中囊性动脉瘤多见于 Willis 动脉环的后部；假性动脉瘤见于异网血管或其他侧支循环的动脉上，随着血液循环的改善，经过一段时期，有的假性动脉瘤可自行消失。

2. CT 扫描　头部 CT 平扫可见梗死或出血性改变，梗死灶常为多发，以额、颞、顶、枕叶、基底节区及丘脑等处多见，小脑及脑干基本正常，相当一部分患者可同时伴有以额叶为主的脑萎缩。出血者可为蛛网膜下腔出血、原发性脑室出血、脑叶出血及基底节附近出血，脑叶出血者以颞叶多见，其次为顶叶、或颞顶叶出血。出血患者也可同时发现梗死灶或（和）脑萎缩，CT 增强扫描可发现 Willis 动脉环的主干血管不连续，大脑前、中动脉粗细不等，梗死或出血灶附近有不规则的血管增强影。

3. MRI 与 MRA　对脑梗死的诊断，MRI 优于 CT 扫描，不但能较早期发现，而且能发现较小的梗死灶。MRA 对发现 Willis 动脉环上干血管是否有狭窄或闭塞有帮助，对发现细小的异网血管帮助不大，但该项检查系无创性，对有条件的患者，亦可作为诊断参考。

五、治　　疗

出现脑梗死的患者按脑血栓治疗，可用扩容、扩张血管、钙离子拮抗剂及脑细胞赋活剂治疗，并用皮质激素治疗，可静脉点滴地塞米松 10～20mg，每日 1 次，连用 10 天左右。国内外都有报告进行外科治疗者，如颅内外血管吻合术、脑－肌－血管联合术、颞浅动脉脑贴敷术对再建血供、改善预后有益。颅内出血者按脑出血或蛛网膜下腔出血治疗。对原发性脑室出血出血量大的全脑室出血患者，可行锥孔侧脑室外引流加腰穿放液治疗，效果良好，不但可挽救患者生命，甚至可恢复工作。对已知原因引起的继发性烟雾病即 moyamoya 综合征患者，应积极治疗原发疾病。

六、预　　后

本病多呈阶梯性进行性发展，如不积极治疗预后不佳，Maki 报告一组小儿病例，其结局为良好、不佳和居中者各占 1/3。西本报告本病患者仅有半数能从事活动，其余一半为重症或死亡。因此应积极治疗以改善预后。

临床病理讨论（一）

病历摘要　患者，男，12 岁，学生。于 1972 年 5 月初突然左上下肢不灵便，嘴向右歪，经中医治疗好转。10 多天后右上下肢运动亦不良，同时出现精神不振，嗜睡，有时烦躁不安，高声喊叫，旋即入院。未诉头痛、头昏，亦无呕吐等，发病前后无发热，亦无外伤史。

查体　体温 36℃，血压 110/80mmHg。嗜睡，对检查不合作。心、肺、腹未见改变。双侧瞳孔等大同圆，对光反应灵敏，眼底正常，失语，右侧鼻唇沟浅，右口角低，伸舌偏右，右上下肢肌张力增高，不全瘫痪，左上下肢亦有轻度力弱，四肢腱反射亢进，右侧病理反射可疑，感觉无明显改变。

脑脊液压力 170mmH_2O，常规生化正常。周围血象正常。血沉第1小时11mm。入院第3天嗜睡加重，瞳孔时而双侧散大，时而右大于左或左大于右，于当晚突然呼吸不规则，半小时后死亡。

临床诊断 闭塞性脑动脉炎

病理检查 大体所见：两侧大脑中动脉、前动脉变硬，粗细不等（见图10-1）。左侧内囊、额叶、颞叶皮质及皮质下，右侧额叶、枕叶皮质下有多数软化灶，左侧内囊处软化灶较大，为1.5cm×0.7cm大小（图10-9）。

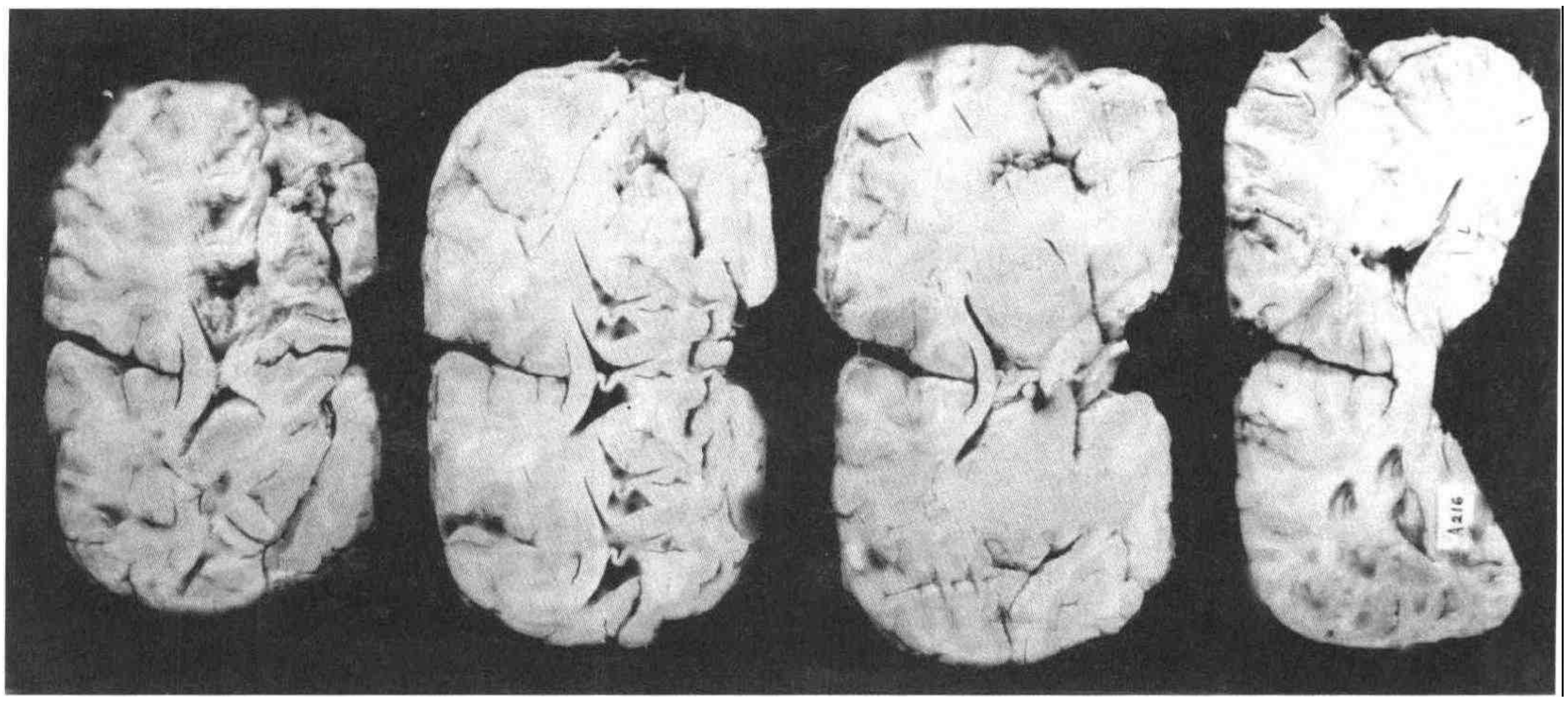


图10-9 脑内多发梗死、软化灶

镜下所见（H.E及弹力纤维染色）：见动脉内膜增生，尤以两侧大脑中动脉病变最明显，右侧中动脉中段因内膜增生，以至管腔狭小到原有管腔的1/6～1/7（图10-10）。中层较薄，内弹力层较迂曲，外膜改变不明显。颈内动脉及大脑前、后动脉均有类似改变，但程度很轻。小脑上动脉有可疑的改变，右侧基底节后部外上方可见软化灶，该处正常结构消失，组织疏松，胶质细胞明显增生，并可见多量格子细胞，小血管增生，尤以病变周边部明显。病变周围胶质细胞亦增生，并可见肥大星形细胞及毛细血管充血扩张。左侧额叶、颞叶、颞顶叶均可见多数软化坏死区，该处组织疏松水肿，小血管及毛细血管明显充血，有的含有少量白细胞，管壁周围有少量白细胞浸润。

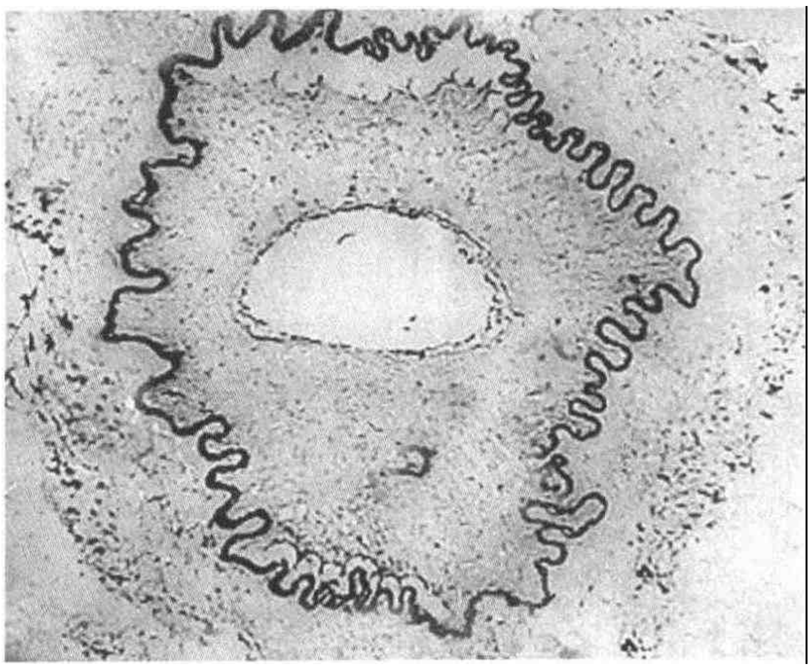


图10-10 大脑中动脉内膜增生、管腔狭窄

病理诊断 ①烟雾病；②多发性脑软化。

讨论 本例特点为：①12岁儿童发病，两侧先后出现卒中发作，并有精神症状，说明病变弥散；②病理发现两侧大脑中、前动脉变硬，粗细不等；两侧大脑半球多处软化

灶，以左侧内囊处明显；③大脑中动脉内膜明显增生，内弹力层迂曲，中膜较薄，外膜改变不明显。颈内动脉及大脑前、后动脉均有类似改变，但较轻。病理及临床特点均符合烟雾病。

本例主要为大脑 Willis 环主干血管狭窄关闭，增生的异网血管不明显，属于烟雾病的早期。因多数血管病变引起多发性脑软化，很快致枕大孔疝死亡。由于当时头部 CT 等先进影像学检查尚未应用于临床，又因病情较重未行脑血管造影，仅根据临床症状诊断，亦基本正确，故本病的诊断不难。重要的是优化的治疗方法仍是当前应研究的问题。

临床病例讨论（二）

病历摘要 患者，女，30 岁，工人。于 1988 年 3 月 21 日晨 3 时睡眠中突然剧烈头痛而醒，5 分钟后频繁呕吐，并呕吐一次咖啡样胃内容物，继之昏迷，四肢强直性抽搐。发病 4 小时来急诊，头部 CT 示原发性全脑室出血（图 10-11～13），于当日上午 11 时 30 分急诊入院。

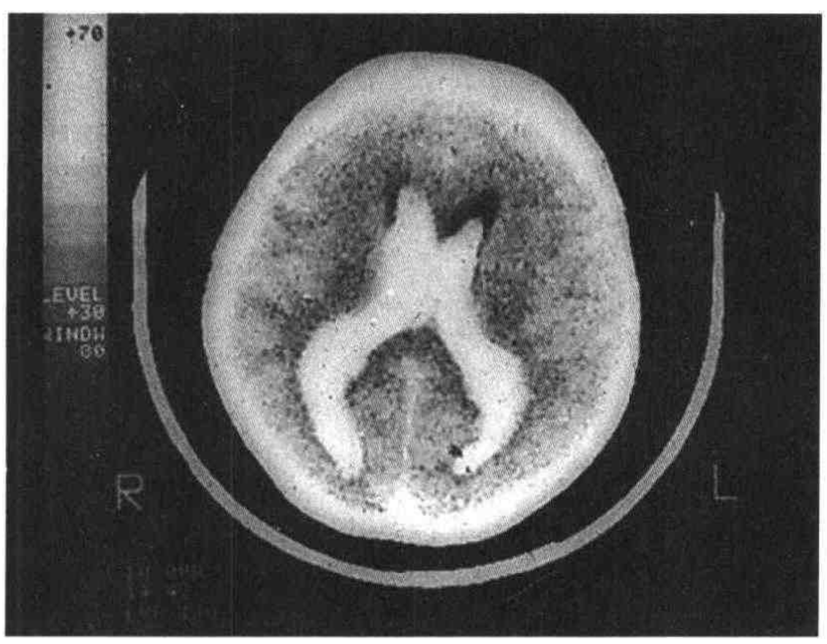


图 10-11 头部 CT 示全脑室出血

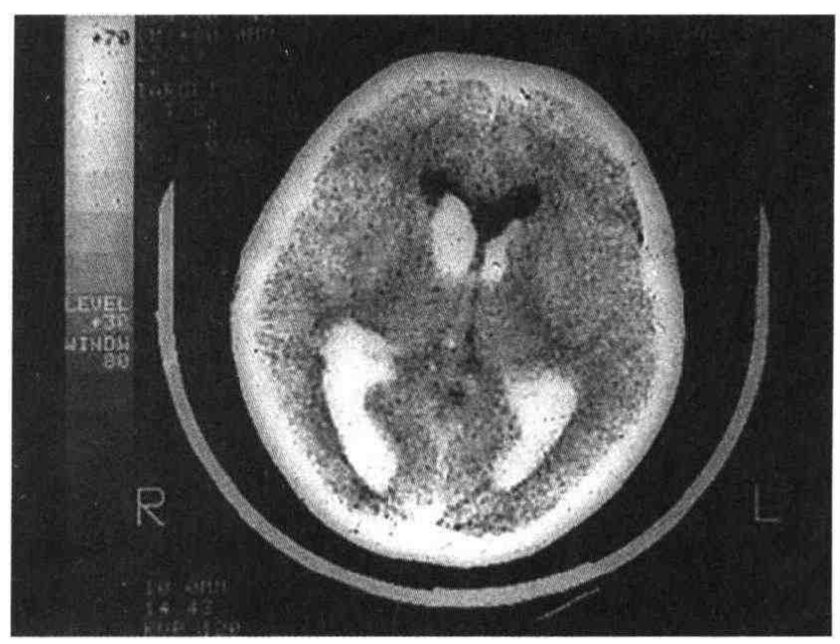


图 10-12 头部 CT 示全脑室出血

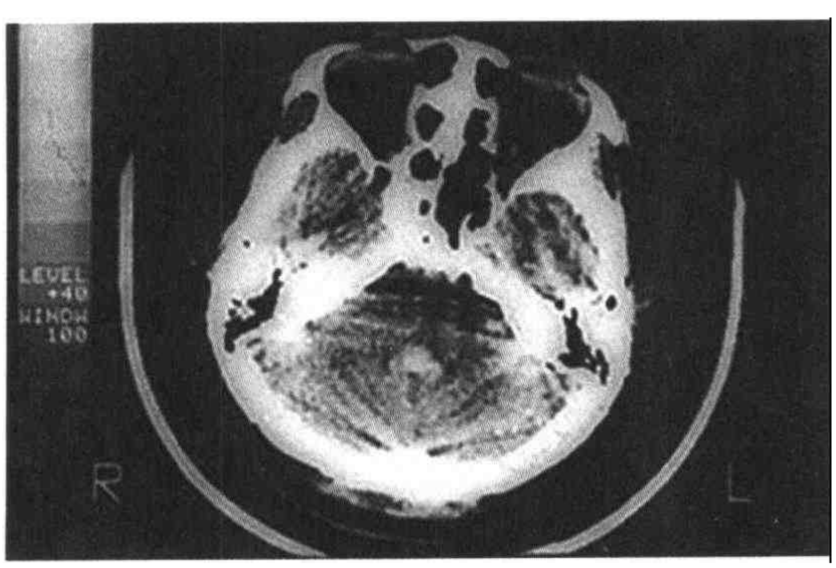


图 10-13 头部 CT 示全脑室出血

查体　血压110/60mmHg，体温38.1℃，心率88次/min。浅昏迷、躁动不安、双瞳孔缩小（2:2mm），双眼分离斜视，时有浮动，四肢能动，肌张力增高，右侧Babinski征（+），项强三横指，Kernig征（+）。

临床诊断　原发性脑室出血。

治疗经过　入院2小时即行双侧额角锥孔脑室外引流术，进针约5cm，即有浓血性脑脊液呈柱状喷出。后接脑室外引流袋，并行降颅压、止血、对症治疗。术后10小时意识逐渐好转，次日晨能说话、进食，第3日腰穿放液10ml，第4日拔除引流管，共引流血性脑脊液365ml。患者经引流后虽神志好转，但意识清晰度稍差，仍有分离斜视，并有高热，又行二次腰穿，脑脊液均无明显感染征象，经对症治疗，症状逐渐好转。发病第11天复查头部CT：第四脑室、第三脑室及右侧脑室仍有高密度影。起病第21天复查头部CT：除第四脑室可见0.5cm×0.5cm大小高密度影，其他脑室内积血均已吸收，仅第3脑室及侧脑室轻度扩大。第32天行右侧颈内动脉造影，示大脑前动脉变细、基底部有异常毛细血管网（图10-14）。第36天基本治愈出院。

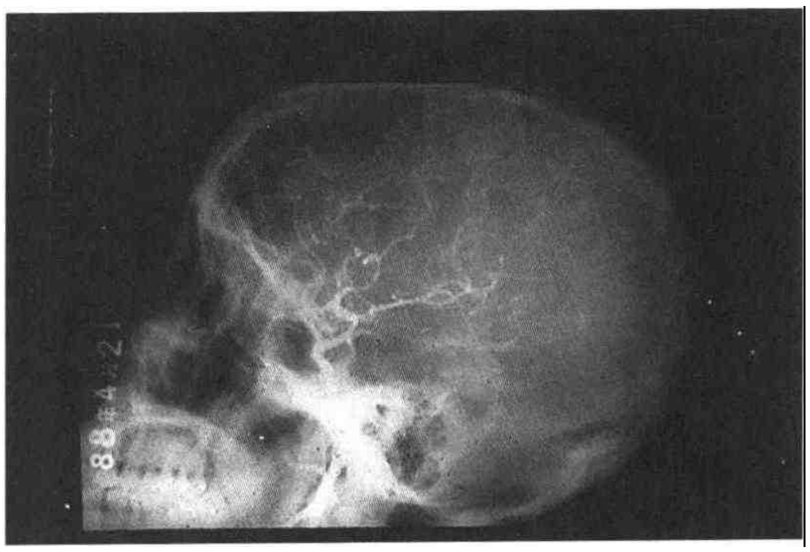


图10-14　脑血管造影示moyamoya病

出院诊断　①原发性脑室出血；②moyamoya病。

讨论　本例为30岁女性，无高血压病史，突然剧烈头痛，频繁呕吐，数分钟后即昏迷，出现脑干性抽搐，瞳孔缩小，双眼分离斜视，时有浮动，发热，四肢能动。发病经过符合中线部位出血。经CT证实为原发性全脑室出血。病情危重，既往无特效治疗，多迅速死亡，但经双侧额角锥孔、脑室外引流后，病情迅速好转，引流后10小时意识即逐渐清醒。但仍有眼位改变及高热，考虑与第三脑室积血有关。发病第21天复查CT：除第四脑室仍有0.5cm×0.5cm高密度影外其他脑室的积血均已吸收，但侧脑室及第三脑室稍扩大。根据我们采用双侧额角锥孔脑室外引流术抢救原发性全脑室出血的经验，认为脑室外引流术可将侧脑室的积血引流出来，以缓解危重症状，但由于第三脑室及第四脑室积血阻塞脑脊液循环，有的患者虽意识一度清醒，以后又可因梗阻性脑积水病情再度恶化，故应采用脑室引流术加腰穿放液治疗。本例虽曾3次腰穿，但放出脑脊液不多，故发病第21天第四脑室仍有少量积血。经过总结经验，认为在侧脑室引流时加腰穿放液治疗，既可缓解第四脑室及导水管的积血梗阻，又可避免脑疝的发生，取得良好的效果。

既往认为原发性脑室出血罕见，自CT问世以后诊断较多，白求恩医科大学1978～1983年仅剖检发现2例，占同期脑出血住院患者的0.3%（1/607），1987～1988年2年中经CT检查发现19例，占8.6%（19/221）。如为部分脑室出血，临床症状酷似蛛网膜下腔出血；全脑室出血则病情凶险，应与重症蛛网膜下腔出血、重症丘脑出血相鉴别。CT是诊断本病的可靠依据。moyamoya病是引发原发性脑室出血的重要原因。

（饶明俐）

第四节 皮质下动脉硬化性脑病

皮质下动脉硬化性脑病（subcortical arteriosclerotic encephalopathy，SAE）又称 Binswanger 病（BD），1894 年首先由 Binswanger 报道。其临床特点为伴有高血压的中老年人进行性痴呆、病理为大片脑白质脱髓鞘而弓状纤维保留及明显的动脉硬化。1898 年 Alzheimer 称这种疾病为 Binswanger 病从而定名，但诊断往往依赖于病理。1962 年 Olszewski 发现 BD 存在腔隙梗塞，故将 BD 视为高血压小动脉硬化的一种特殊临床表现形式，建议用“皮质下动脉硬化性脑病”代替 BD 这一词，但实际上 SAE 的病因、病理机制与临床和影像学所见仍完全等同于 BD 概念。本节就 BD 的病理、病理生理、危险因素、临床特征加以介绍，重点提出诊断标准以便与多种不同病因所致脑白质疏松症进行鉴别。

一、病因和发病机制

根据 Binswanger，Alzheimer 及 Olszewski 的研究，均认为本病是在高血压小动脉硬化基础上导致脑深部白质血液循环障碍，由此引起缺血性脱髓鞘改变。Fisher 曾总结 72 例病理证实的 BD 病例，68 例（94%）有高血压病史，90%以上合并腔隙性脑梗死。可见，高血压所致颅内小动脉和深穿支动脉硬化、管壁增厚及脂肪透明变性是其主要病因。

BD 的主要病变在脑室周围的深部白质，而深部白质是由长深穿支动脉供血，它们很少或完全没有侧支循环，且要经很长的距离才终止到脑室壁周围深部白质，尤其在距脑室壁 3～10mm 范围内的终末区为分水岭区。上述解剖学特点决定了高血压颅内小动脉硬化，尤其深穿支小动脉硬化是最容易引起所支配区域白质缺血，并因为是慢性缺血，而最终导致缺血性脱髓鞘病理改变。

二、病　　理

BD 的主要病理改变在脑室周围深部白质。肉眼观察：白质萎缩、变薄、坚硬橡皮样，呈颗粒状灰黄色。这些改变因出现在脑室周围区域，使脑室扩大并呈现脑积水特征。显微镜观察：皮质下白质广泛髓鞘脱失，尽管脑室周围、放射冠、半卵圆中心脱髓鞘，而皮质下的 U 型纤维相对完好，胼胝体变薄，但前联合通常正常。白质脱髓鞘可能有灶性融合，产生大片的脑损害。受累区域少突胶质细胞减少，损害附近区域有星形细胞堆积。小的深穿通支动脉壁变薄，常常有透明变性，内膜纤维增生，内弹力膜断裂，外膜纤维化。血管闭塞少见，但可见腔隙性脑梗死，并常见于基底节区、丘脑、脑干及脑白质部位。因此，大多数学者认为，BD 患者脑部病理变化是高血压、小动脉硬化、脑白质慢性缺血脱髓鞘改变三者并存，脑白质损害主要是由于高血压造成的特异性脑白质慢性缺血性改变。

三、临 床 表 现

（一）临床特点

1. 本病呈慢性进行性发展，通常要 5～10 年的时间，少数可急性发病，可有稳定期或暂时好转。

2. 具有高血压病史，发病年龄一般在 55～75 岁，男女发病均等，大多数患者有 1 次

或多次卒中发作史，可有偏瘫或各种腔隙性梗死综合征。此外，不同程度的认知障碍、行为异常、偏盲、视觉忽略、局灶性癫痫及偏瘫等在疾病的发展过程中都可能存在。

3. 逐步发展的神经体征（如运动、感觉、视力、反射）通常存在数年。常有锥体束损害的体征如：无力、反射亢进、痉挛状态、病理反射等。中、后期常见假性球麻痹，如呐吃及吞咽困难，强哭、强笑、下颌反射亢进，也可有帕金森综合征样的神经表现。

4. 最常见的感知及行为异常表现为无欲、运动减少，对周围环境失去兴趣，意志丧失、言语减少，说话含糊不清，声调低而缓慢。理解、判断、计算力下降，记忆、视空功能障碍，中、后期患者大多有不同程度痴呆。

（二）神经影像学表现

1. 头颅 CT 表现：①可见对称的脑室周围低密度（periventricular low density，PVLD），并广泛的脑室周围白质萎缩，双侧脑室不同程度扩大；②重者发展融合到半卵圆中心显示对称低密度影并萎缩；③可见基底节区单发或多发性脑梗死或腔梗。

Goto 将 BD 的 CT 表现分为 3 型：Ⅰ型病变局限于额角与额叶，尤其是额后部；Ⅱ型病变围绕侧脑室体、枕角及半卵圆中心后部；Ⅲ部病变环绕侧脑室，弥漫于整个半球。

2. MRI 在显示 Binswanger 病方面比 CT 优越，主要表现为：①侧脑室前角、后角及体部周围显示对称性月晕状异常信号，在 T_1 加权像上呈长 T_1 低信号，在 T_2 加权像上呈长 T_2 高信号，显示白质缺血性脱髓鞘改变，是 MRI 诊断本病的主要依据。在 T_2 加权像上最明显；②重者这些异常信号可与放射冠、半卵圆中心的异常信号相融合，双侧脑室扩大；③MRI 可见基底节、丘脑、脑干的腔梗及脑梗死灶。

Kinkel 等根据 MRI 检查所见，将脑室周围高信号（periventricular hyperintensity，PVH）分为 5 型：0 型未见 PVH；Ⅰ型为小灶性病变仅见于脑室的前区和后区，或脑室的中部；Ⅱ型侧脑室周围局灶非融合或融合的双侧病变；Ⅲ型脑室周围 T_2 加权像高信号改变呈月晕状，包绕侧脑室，且脑室面是光滑的；Ⅳ型弥漫白质高信号累及大部或全部白质，边缘参差不齐。但是需要特别提出的是，有学者对 365 例 6～84 岁具有 PVH 改变的患者进行临床分析，结果在 93.4% 的无神经系统症状患者中 0 型、Ⅰ型、Ⅱ型常见，Ⅰ型最常见。只有Ⅲ型和Ⅳ型多见于病理情况，临床符合 Binswanger 病的临床诊断标准。由此得到一个结论，Binswanger 病的 MRI 所见为Ⅲ型或Ⅳ型患者，而Ⅰ型和Ⅱ型是不支持 Binswanger 病的影像学诊断。

四、诊断和鉴别诊断

（一）诊断

1. 主要见于有高血压（或不稳定）病史的中、老年人，年龄每增加 10 岁发病率即增高 2～3 倍。

2. 痴呆是必须具备的条件，而且是心理学测验所证实的。

3. 多数潜隐起病，逐渐进展加重。极少数可亚急性发病，也可呈台阶状发展，可有数月乃至数年的稳定期或暂时好转。典型者临床表现为高血压、卒中发作史、慢性进行性痴呆三主征。

4. 必须有积累出现的神经体征。如运动、感觉障碍或仅有腱反射亢进、病理征阳性。中、后期可有帕金森综合征、假性球麻痹等，个别患者伴有尿失禁或癫痫发作。

5．CT改变以Ⅱ型、Ⅲ型为主，不包括Ⅰ型，表现为脑室周围白质与半卵圆中心显示散在性或融合性低密度区，对称或大致对称，并伴有程度不同的脑室扩大。伴有或不伴有基底节区多发性腔隙性梗死灶。

6．MRI改变以Ⅲ型、Ⅳ型为主，不包括Ⅰ型和Ⅱ型，表现为脑室周围白质与半卵圆中心显示散在或融合性病变区，T_1加权像呈低信号，T_2加权像呈高信号，数目与面积比CT显示得大而多，对称或大致对称，并伴有程度不同的脑室扩大，伴有或不伴有基底节区多发性腔隙性梗死灶。

7．排除Alzheimer氏病，Pick氏病、无神经系统症状和体征的脑白质疏松症及其他多种类型的特异性白质脑病等。

附：David提出的BD诊断标准　①痴呆是必须具备的条件，而且是经神经系统检查和心理学测验所证实的；②下列三项条件必须具备二项以上：(a) 脑血管病的危险因素或患者全身性血管疾患（高血压、糖尿病、心肌梗死、充血性心力衰竭、心律紊乱）；(b) 具有脑血管病的局限性神经症状和体征（卒中发作、锥体束征、小脑及锥体外系症状、感觉障碍等）；(c) 皮质下损害的症状和体征（帕金森综合征、步态异常、肌张力增高、尿便功能障碍）；③CT及MRI所见：CT为脑室周围白质区及半卵圆中心大致对称的低密度影，边缘模糊，呈月晕状，多数伴有多发性腔隙性脑梗死灶及程度不同的脑室扩大或脑出血残腔。MRI所见，为侧脑室前角、后角及体部周围呈对称性月晕状长T_1与长T_2异常信号，在T_1加权像上呈低信号，T_2加权像上呈高信号。在脑室周围、半卵圆中心及基底节等处，可伴有多发腔隙性或大片脑梗死，少数可见脑出血残腔，常伴有脑室扩大及脑萎缩。

（二）鉴别诊断

1．Alzheimer病　和BD鉴别有一定困难，两者均有记忆和认知功能障碍，但当有高血压、中风发作史，常提示为BD。在BD中显著的记忆障碍虽突出，但多不同AD伴有精神错乱、淡漠或性格改变。CT和MRI上的典型特征性白质异常，并伴有腔隙梗死有助鉴别。

2．脑白质疏松症　脑白质疏松症（leukoaraiosis，LA）是由多种不同原因引起脑白质异常改变的一组临床综合征，LA可见于脑血管病、糖尿病、Alzheimer病等多种疾病，并且在正常老年人中也占有一定的比例。BD与LA不仅病因不同，病理改变也有一定的差别，如LA的白质异常可很轻微或变化不一，BD所具有的3主征高血压、卒中发作、慢性进行性痴呆一般不完全具备；甚至轻型LA一个也不具备。脑白质疏松症作为影像学描述的一组病因不统一的临床综合征，也包括了早期或亚临床期Binswanger病造成脑灌注不足而引起的白质异常改变，如随着病情发展，达到临床符合BD诊断标准就明确诊断为Binswanger病，不符合者即为脑白质疏松症。

3．正常颅压脑积水　可引起痴呆及精神障碍，当不伴有尿失禁和步态障碍时临床很像BD，并有时在CT和MRI上可见扩大的前角周围有轻微的白质低密度，很难与BD区别；但前者脑室扩大常较明显、白质低密度较轻，一般不影响半卵圆中心有助鉴别。

另外，Binswanger病还应与多发性硬化、缺氧性脑病、一氧化碳中毒性脑病、放射性脑病等鉴别。

五、治疗和预后

由于多数学者认为本病与高血压有关，患者多有卒中和痴呆的发生。因此，治疗原则上首先控制高血压、治疗痴呆、预防卒中发作，防治动脉硬化。可采用改善脑循环药物，脑代谢赋活剂，同时据情给予降血压、降血脂类及改善血黏度等药物治疗。另外，可试用高压氧舱治疗。本病的预后关键是早期发现，早期治疗高血压、改善脑白质缺血状态。早期治疗预后较好，晚期开始治疗预后较差。

（郭洪志）

第五节　锁骨下动脉盗血综合征

锁骨下动脉盗血综合征（subclavian steal syndrome）是指在锁骨下动脉或头臂干上，椎动脉起始处的近心段，有部分的或完全的闭塞性损害，由于虹吸作用（盗血）引起患侧椎动脉中的血流逆行，进入患侧锁骨下动脉的远心段，导致椎－基动脉缺血性发作，和患侧上肢缺血性的症候。

经血管造影证实在锁骨下动脉近心段有狭窄性损害，同时该侧椎动脉中血流逆行，首由 Contorni 1960 所报导，但该患者无神经障碍。Reivich 1961 进一步报告了血管造影的资料以及出现的椎－基动脉供血不足症状，并做了动物（狗）实验，证实这一现象，从此指出这是一种新的血管综合征，并定名为“锁骨下动脉盗血综合征”。本综合征也可见于头臂干病变时，因逆行血液也是进入锁骨下动脉，故亦可称为“锁骨下动脉盗血综合征”。

一、病　　因

动脉粥样硬化是最常见的闭塞性病因，极少数属于先天性，罕见于胸部外伤，无脉症，巨细胞动脉炎，栓塞或瘤栓。

（一）动脉粥样硬化性

锁骨下或头臂干粥样硬化常同时在颅外颈部其他血管也有同样的损害。如一组 168 例中，经血管造影证实，80%同时存在着颈总、颈内、颈外或椎动脉损害。另一组 74 例成人患者中，37 例（57.8%）同时有其他颈部血管损害，并以颈内动脉者最常见，这是由于动脉粥样硬化是一种全身性血管损害的原故。

（二）先天性

Pieroni（1972）报告一例经血管心脏电影照相证实的先天性锁骨下动脉盗血，该例锁骨下动脉近心段闭锁。作者复习以往 26 例，指出先天性患者常同时有心血管缺陷。即本综合征如发生在主动脉弓左位或主动脉弓有缩窄时，则同时多存在着动脉导管未闭和室间隔缺损；如为主动脉弓右位，则常有法罗氏四联症。主动脉弓为右位，亦可见主动脉弓正常，锁骨下动脉呈局限性发育不良、闭锁或孤立。罕见的报告还有双侧锁骨下动脉近心段发育不良，同时有主动脉缩窄而出现双侧盗血者。

（三）医源性

有报导对 12 例法罗氏四联症，施行 Blalock Taussig 手术时，当将锁骨下动脉近心段和肺动脉吻合后，血管造影证实有“锁骨下动脉盗血”；其中 7 例出现了基底动脉供血不足

的症状。此外由于右锁骨下动脉起于主动脉，且并行于食道的后面，对患畸形性吞咽困难者，进行血管手术矫正时，也能引起本综合征。

（四）外伤性

车祸使胸部受伤，在锁骨下动脉上，椎动脉起始处的近心侧发生挫伤性血栓形成，从而导致本综合征。

（五）其他

如风湿性心脏病并发左锁骨下动脉第一段栓塞，无脉症，转移性癌栓和巨细胞动脉炎。

二、病理生理

（一）"盗血"是虹吸作用所引起

在正常生理情况下，颅内动脉的动脉压低于主动脉弓或其分支的压力，以保持正常的颅内供血。当这种压力梯度发生颠倒，血液则可由头部向心脏方向逆流或流往上肢。"锁骨下动脉盗血"就是由于病变使锁骨下动脉的压力低于基底动脉的结果（Fields 等 1972）。动物实验发现，当急性闭塞狗的右锁骨下动脉近心侧时，引起右椎动脉血流逆行，这种血流逆行取决于全身血压和右椎－锁骨下动脉联结处的血压差，当血压差增加时，即引起血流逆行（Sammartino 等 1964）。

（二）引起锁骨下动脉盗血的因素

在锁骨下动脉或头臂干近心侧有闭塞，但并不都发生"盗血"现象。产生椎动脉血流逆行，要有许多生理或解剖上的因素，其中最重要的是锁骨下动脉狭窄的程度，这在有盗血的患者，其两上肢收缩压差常较不发生盗血者要大。此外，还要看侧支循环的情况。

（三）"盗血"的方式

1．一侧锁骨下或头臂干近心段闭塞时　血液由对侧椎动脉→基底动脉→患侧椎动脉→患侧锁骨下动脉的远心段（图 10-15）。

2．头臂干闭塞时　除按上述方式外，同时将血液经由后交通动脉→患侧颈内动脉→颈总动脉→患侧锁骨下动脉的远心段（图 10-16）。

3．左锁骨下动脉和右侧头臂干同时狭窄　血液经两侧后交通动脉→基底动脉→两侧椎动脉→两侧锁骨下动脉的远心段（图 10-17）。

Vollmer 等（1973）将所见 40 例分为：①椎动脉－椎动脉（占 66%）；②颈动脉－基底动脉（占 26%）；③颈外动脉－椎动脉（占 6%）；④颈动脉－锁骨下动脉（占 2%）盗血方式。该氏并指出，只有患侧颈内动脉发生闭塞性损害时，才会出现颈外动脉－椎动脉分流。

（四）"盗血"时侧支循环的意义

当锁骨下动脉盗血时，侧支循环的出现是对阻塞的一种反应。脑血管造影常见下列五种侧支循环：①椎动脉和椎动脉；②甲状腺动脉和甲状腺动脉；③颈升动脉和同侧椎动脉及椎前动脉的分支；④同侧颈升动脉和椎动脉的分支；⑤颈外动脉的枕支和同侧椎动脉的肌支（枕椎吻合）。

从理论上来看，基底动脉环是一个良好的侧支循环系统，但它受先天发育的限制，尤其是后交通动脉发育不良（占22%），在颅外有大血管阻塞时，能严重的影响血循环。有

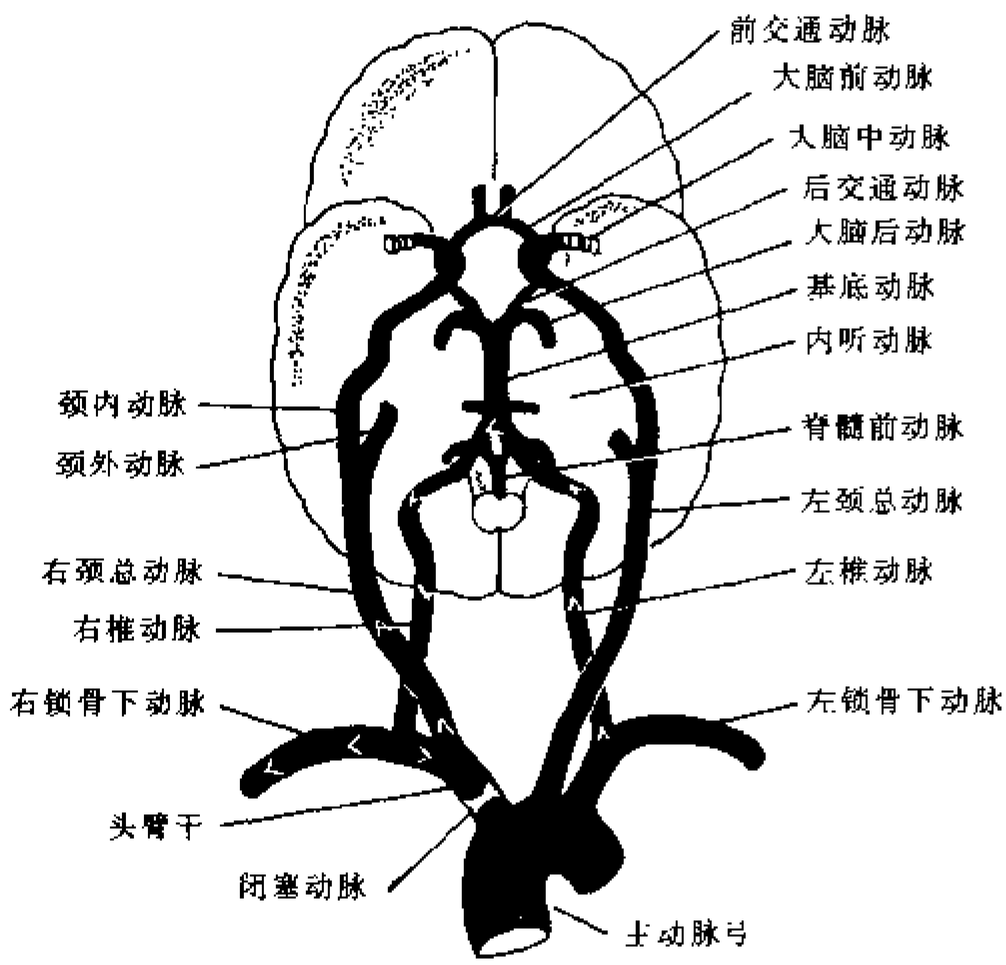


图 10-15　头臂干闭塞，血流由椎基循环逆流以供血右锁骨下及颈动脉系统

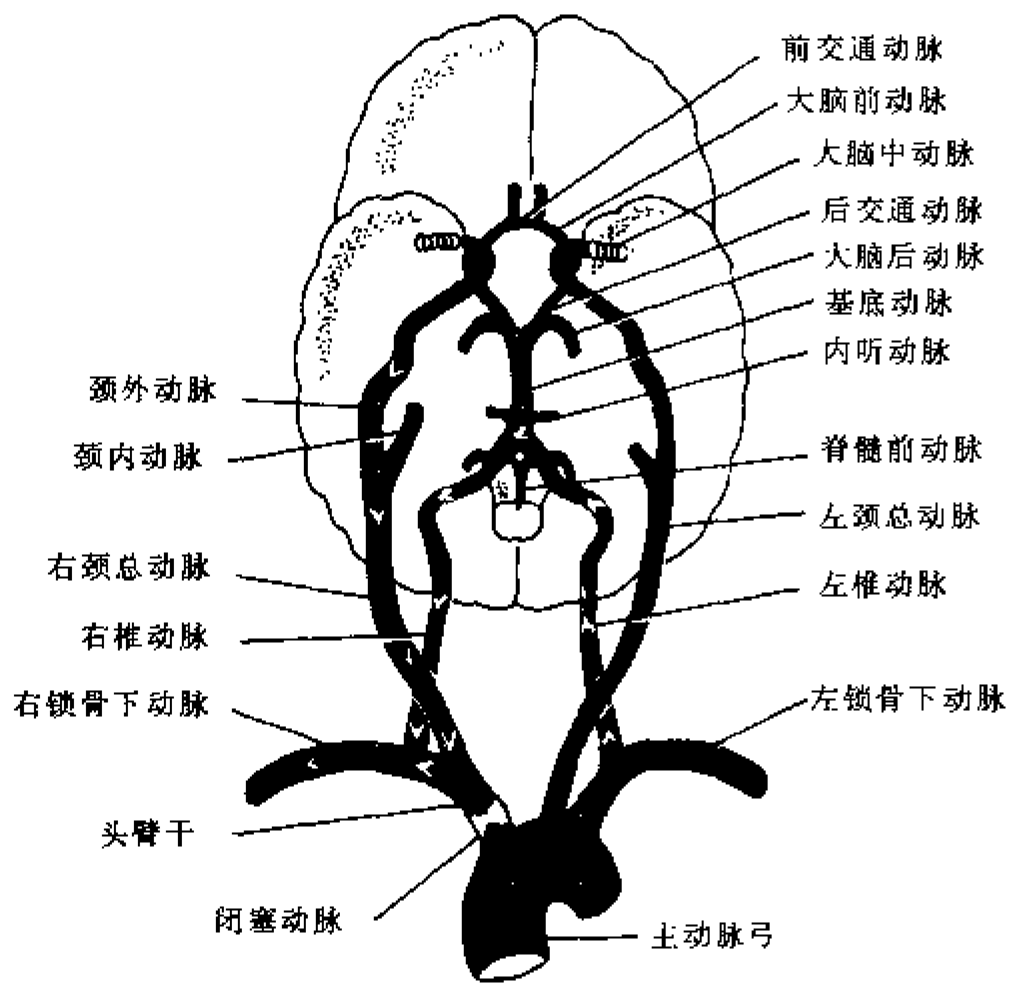


图 10-16　头臂干闭塞，血流由椎动脉及右颈总动脉系统逆流进入右锁骨下动脉

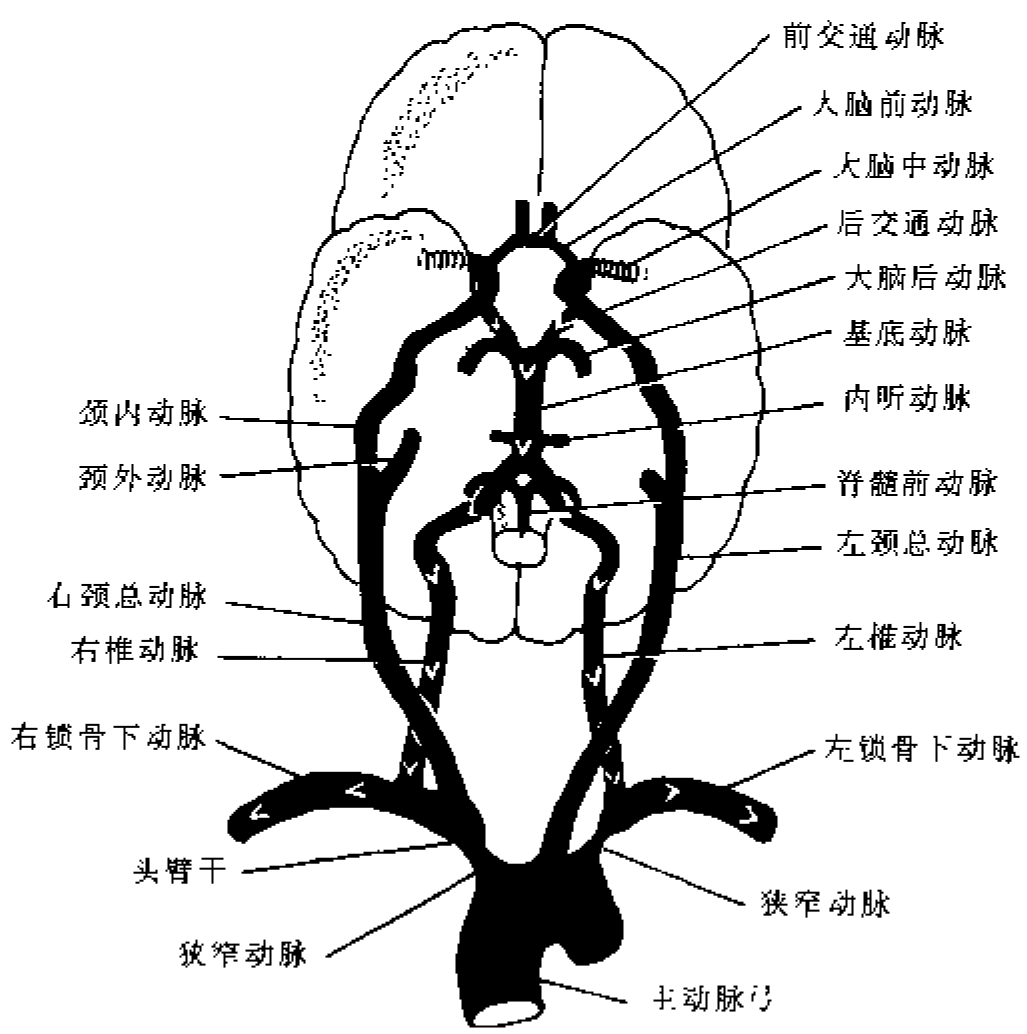


图 10-17　左锁骨下及头臂干闭塞，血流从颈动脉虹吸，经后交通及椎动脉供血两侧锁骨下动脉

人对 42 例本综合征患者的血管造影观察，发现在出现椎－基底动脉供血不足的患者中，其大脑后动脉血流来自颈内动脉（正常由基底动脉而来）；大脑后动脉呈胚胎型（即该动脉由颈内动脉向后方直行）以及后交通动脉和大脑后动脉的联结处有一角度（表示发育不良）者，比不出现椎－基供血不足的患者发生率高。

三、临 床 表 现

一般男性较女性多见，年龄多在 50 岁以上。以左侧损害者多见，这可能是由于左锁骨下动脉在主动脉的起始处所成角度大，易受血流冲激而引起动脉粥样硬化。本综合征可出现椎－基动脉供血不足的神经症状及上肢缺血性症状。颈动脉供血不足的症状是罕见的，仅见于头臂干或双侧锁骨下动脉狭窄的患者。

（一）椎－基动脉供血不足的症状

最常见的症状依次为眩晕、肢体轻瘫、感觉异常、双侧视力障碍、共济失调、复视、晕厥，少见的尚有间歇性跛行、发音困难、吞咽困难、耳鸣、抽搐、头痛及精神障碍。少数可出现“倾倒症”（drop attack），表现为没有先兆，突然下肢肌力丧失而跌倒的发作，可没有意识障碍，并能迅速恢复，可能是由于延髓椎体交叉区域缺血所致。一般本综合征患者，是不会引起永久性神经损害的。

（二）上肢缺血性症状

常见者依次为间歇性运动不灵、上肢乏力、疼痛和感觉异常，极少数引起手指发绀或坏死。

（三）一般物理检查

1. 血压 患侧上肢血压皆降低，两上肢收缩压相差可在 20～150mmHg 之间，多数相差在 20～70mmHg。从血管造影，症状程度和发作频度来看，血压差和受损血管狭窄的程度无关。

2. 脉搏 患侧桡动脉大多减弱或消失，有的肱动脉或锁骨下动脉搏动也减弱或消失。此外患侧脉搏迟至，这是由于脉搏波要由对侧椎动脉至患侧椎动脉，再至腕部，其距离较远的原故。

3. 锁骨上区域血管杂音 多数可闻及收缩期杂音，运动患肢可能使杂音加重。

四、诊断及鉴别诊断

对①病史中有椎－基动脉供血不足，特别是同时有上肢缺血性症状的表现，以及检查发现；②两臂血压收缩压相差在 20mmHg 以上；③脉搏有迟至；④锁骨下－椎动脉区有血管性杂音，即应考虑本病，但仍需特殊检查以便确诊。

特殊检查包括经颅多普勒超声（TCD）检测颈部血管及血流，疑诊者应行患侧束臂试验，可测出椎动脉反向血流等改变（黄一宁等，1997）。最后要靠数字减影血管造影（DSA）重点观察主动脉弓、两侧锁骨下动脉及颈总动脉等血管。若发现锁骨下或头臂干上，椎动脉起始部的近心段有严重狭窄（多为管腔的 85%）或几乎闭塞，甚至同时可见造影剂经对侧椎动脉上行至基底动脉，又下行（逆流）至患侧锁骨下动脉的远心段更可确诊。

在鉴别诊断中应注意和椎动脉型颈椎病、颅后窝占位性病变以及美尼尔氏病相区别。

五、治疗及预后

在具有锁骨下动脉狭窄或闭塞的患者可能并无脑部症状，只有少数出现椎基底动脉供血不足的临床表现。Ackemann 等（1988）采用多普勒超声检查对 96 例进行 2 年随访观察，仅 15%出现椎基底动脉供血不足的症状，故其病程良性。对病因为粥样动脉硬化的老年患者可服用抗凝或抗血小板聚集剂以减少血栓形成和发展。对罕见的由巨细胞动脉炎所致者可采用类固醇治疗。

手术治疗多适用于反复出现症状和影响生活及劳动的患者。既往手术方法多采用锁骨下－锁骨下动脉搭桥术、腋动脉－腋动脉搭桥术、颈动脉－锁骨下动脉搭桥术等，但其危险性均较大。目前多采用经皮血管内成形术（percutaneous transluminal angioplasty，PTA）。国内高山等（2000）报道有症状的患者 15 例，经 PTA 治疗认为方法安全，术后长期应用抗凝及抗血小板聚集药物取得理想的远期疗效。

（李大年）

第六节 常染色体显性遗传性脑动脉病伴皮质下梗死和白质脑病

常染色体显性遗传性脑动脉病伴皮质下梗死和白质脑病（Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalo－pathy，CADASIL）为家族性疾病。本病于 1977 年首先由 Sourander 报道，但直至 1993 年 Tournier－Lasserve 等对罹患本病的两大

家系进行详细检查和分析，认为属独立疾病单元，并定名为CADASIL，同年在巴黎召开首届国际CADASIL病专题讨论会，后才引起了临床广泛关注。

一、病因及发病机制

本病为常染色体显性遗传性疾病，其遗传缺陷被定位于19q12染色体的Notch3基因上，与家族性偏瘫性偏头痛基因定位相同。CADASIL病是由于Notch3基因的错义突变所致，而Notch3基因编码一种兼有受体和信号转导功能的跨膜蛋白，每个基因缺陷均可导致分子的N末端区丢失或获得一个半胱氨酸残基，从而导致分子形态结构的改变。Notch3基因含有33个外显子，研究发现第4外显子为突变热点。但Notch3基因在成人及CADASIL病患者中的作用尚不清楚。

二、病　　理

CADASIL病患者的病理学改变几乎是相同的。主要表现为深部白质多发性小梗死；皮质下及软脑膜广泛的非动脉粥样硬化性非淀粉样小血管病变，可见小动脉壁的向心性增厚，血管中层广泛嗜锇酸颗粒沉积；电镜下见电子密度颗粒状物质沉积于血管平滑肌细胞的基底层。这些改变主要见于脑组织，但也可见于脊髓、脾脏和心脏等处。组织病理学显示：小动脉中层轻度嗜碱的颗粒样变性，平滑肌细胞肿胀，胞浆清晰。Ruchoux在对CADASIL病患者进行皮肤及肌肉组织的活检中也发现了类似的病理改变，从而为该病的诊断提供了简单可靠的方法。在此基础上，又对CADASIL病患者皮肤及肌肉组织血管内皮细胞的改变进行了研究后提出：血管内皮通透性的破坏在血管平滑肌细胞的结构破坏中起重要作用，但这种改变出现的原因及颗粒样沉积物的性质目前尚不清楚。

三、临 床 表 现

1977年Sourander报道了5例40岁以下无高血压病史，主要表现为反复发作缺血性卒中的患者，以后其中4人发生了渐进性痴呆，并存在家族遗传性，故称其为“遗传性多梗死性痴呆”。随着相关文献报道的增多，人们对其表型谱有了更全面的认识。

（一）首发症状

研究发现，CADASIL病与高血压、糖尿病、高脂血症等血管病危险因素无关。开始出现症状的平均年龄为36.7±12.9岁。其中多数以卒中或短暂缺血发作（TIA）为首发症状，平均发病年龄为41.2±9.2岁；部分患者以偏头痛为首发症状，其平均发病年龄较轻，为28.3±11.7岁，其中大部分为伴先兆的偏头痛；另外还有以抑郁症、认知障碍、癫痫发作起病者，少数患者可在长时期内仅以单纯精神行为异常为惟一临床表现，如人格改变、情绪异常、意志缺失及精神异常等。

（二）自然病程

典型的CADASIL病为成年早期或中期以偏头痛或缺血发作起病，病程中表现为反复发作的皮质下缺血性卒中和渐进性智能减退至痴呆，最终导致存活率的下降。但应该指出的是：CADASIL病的临床表现存在明显的家系间差异。CADASIL病的自然病程可分三期：

第一期：一般于20～40岁以频繁发作偏头痛起病，头痛发作前大多有视觉模糊或异常感觉的先兆，约持续5～15分钟；随即发生波动性剧烈头痛，常伴恶心、呕吐、畏光、

怕噪声。头痛持续数小时后缓解，间歇期无异常。很多患者的偏头痛发作频率随时间推移而变化的特点，部分患者在第一次缺血性卒中前数月偏头痛的发作频率和严重程度都明显增加；多数患者在第一次卒中后偏头痛的发作次数明显减少，小部分患者完全停止了发作。MRI可见界限清楚的白质病变。

第二期：患者年龄一般为40~60岁。多有短暂性脑缺血发作，或/及白质、基底节区腔隙卒中发作，可出现纯运动性轻偏瘫，偏身感觉障碍、感觉运动性卒中等各种腔隙梗死表现；对于各年龄组缺血造成的功能缺损的研究表明：45岁以上年龄组可见到各种神经功能障碍，如中枢性面瘫、构音障碍、吞咽困难、失语、偏瘫、神经性耳聋、感觉障碍和共济失调等；60岁以上患者中55%不能独立行走，其中24%完全卧床，但也有14%的患者没有任何功能障碍。许多患者在疾病发展过程中会出现各种精神症状。情绪异常最为常见，且多数为阵发性。可表现为适应能力异常、抑郁、酗酒、自杀倾向及妄想等。MRI显示于大脑白质、基底节区可见病灶扩大而融合成片，界限清楚。

第三期：年龄为60岁以上。病情阶梯性发展，后期表现为痴呆，患者处于高度无欲状态，常有冲动行为及人格改变，严重记忆力障碍，获得的知识不能应用，对信息的处理能力极度减低以及痴呆。即使没发生痴呆，也存在细微的认知功能障碍，且以额叶功能受损为主。CADASIL病患者中痴呆最常见其他伴发症状有：步态异常（90%）、尿失禁（86%）和假性球麻痹（52%）。研究发现：痴呆的发生与脑卒中、TIA及缺血再发作均呈明显相关。基底节和丘脑的缺血性损害对CADASIL病患者早期发生的痴呆是非常有意义的。MRI显示弥漫性白质病变及多发性基底节腔隙梗死灶。

（三）辅助检查

1. 神经影像学　CADASIL病的一个主要特点是在有症状的患者及带有突变基因的无症状性患者中，其MRI检查可见异常：表现为白质脑病及白质、基底节区多灶性小梗死。绝大多数（90%）CADASIL病患者MRI T_2加权像可见高信号，其中脑室周围最为常见（96%），半数以上的患者T_1加权像有低信号。故当缺乏脑室周围高信号时，CADASIL病的诊断是应当怀疑的。另外，CADASIL病患者损害最易出现于额叶，其次为颞叶和脑岛，MRI T_1加权像上损害大小与患者致残程度及神经生理功能损伤程度密切相关，并有助于预见患者的自然病程。约半数患者T_2加权像上存在脑干高信号，其中脑桥（100%）比中脑（68%）和延髓（35%）更易受累，但脑干的异常信号在临床上可以是完全无症状的。最后应该说明的是，CADASIL病患者MRI所见损害的严重程度随年龄而增加，而无性别差异。

2. 皮肤及肌肉组织活检　可以见到上述典型的病理改变。故皮肤及肌肉组织活检可作为诊断该病的一种简单可靠的方法。

3. 脑脊液（CSF）检查　部分患者出现CSF的蛋白含量轻度升高，脑脊液与血清白蛋白比（CSF-to-serum albumin ratio，Q_{Alb}）升高；而细胞计数正常；未发现寡克隆带。认为小血管超微结构的损伤，导致血脑屏障破坏，可能是导致CADASIL病患者CSF蛋白含量及Q_{Alb}升高的原因，寡克隆带阴性可与多发性硬化相鉴别。

4. 单光子发射计算机断层扫描（SPECT）检查　CADASIL病患者SPECT检查中脑血流量的减低与MRI的异常信号部位是一致的；认知障碍与基底节区的异常信号和低灌注量相关；痴呆患者则存在额叶、颞叶及基底节区的低灌流现象。

四、诊断与鉴别诊断

根据临床表现、典型的神经影像学改变及常染色体显性遗传的特点，结合皮肤或肌肉组织活检，最终以基因测序确诊本病。虽然临床病例报道不多，但许多学者认为该病有较高的实际发病率。

本病需与下列疾病进行鉴别：

1.Binswanger病　CADASIL病的临床表现及影像学检查与Binswanger病十分相似，但CADASIL病有如下特点：①有明确的家族史；②80%的患者无高血压及其他脑血管病危险因素；③特殊的病理学改变。

2.CARASIL病　多见于25～30岁发病。临床呈进行性智能障碍、锥体束征及假性延髓麻痹等。MRI酷似Binswanger病的白质表现。但呈常染色体隐性遗传形式发病，并有秃头、腰痛的临床特征。病理学检查无脑血管中膜嗜锇酸性、颗粒。

五、治疗及预后

本病目前尤有效治疗，根据本病的病理变化以脑部血管损害明显，病变部分的血流量明显降低，为此，应尽早地给予脑细胞保护剂，对受损害的细胞达到保护作用。可给予钙通道阻滞剂、自由基清除剂、兴奋性谷氨酸受体拮抗剂以及其他脑代谢赋活剂等。同时可给予高压氧治疗、金纳多静脉滴注、口服银杏叶制剂（达纳康、百路达等），以及一些支持疗法等。

本病预后不良，多数患者至少经历一次脑卒中或TIA而发生痴呆。发病后多在20年内死亡，平均死亡年龄为54.8岁±10.6岁，死亡年龄存在明显性别差异（男：55.0岁，女：65.6岁）。

（苏　净　韩仲岩）

参 考 文 献

1. 安得仲．神经系统疾病常见症状的鉴别诊断．见：安得仲主编．神经系统疾病鉴别诊断学．北京：人民卫生出版社，2000.17～98
2. 王笑中，焦守恕．神经系统疾病症候学．见：王笑中、焦守恕主编．神经系统症候学．北京：人民卫生出版社，1979.197～213
3. 蔡琰．神经系统的常见症状与综合征．见：史玉泉主编．实用神经病学第2版．上海：上海科学技术出版社，1994.1076～1089
4. 诸骏仁．晕厥与休克．见：董承琅，陶寿淇，陈灏珠主编．实用心脏病学．第3版．上海：上海科学技术出版社，1993.561～585
5. J. Lqwson, J. Fitzgerrald, J. Birchall. Diagnosis of geriatreic patients with severe Dizziness. 世界医学杂志，2000，4:18
6. 廖维清，Frank W.U.D. 脑缺血损伤的病理生理机制——损伤级联反应．国外医学脑血管疾病分册，1998，6:197
7. 李胜．大鼠大脑中动脉局灶性脑缺血模型．国外医学，脑血管疾病分册，1998，6:3
8. 李大年，王彩英，于素贞，等．放射性核素脑血管造影对颈动脉系统短暂性脑缺血发作的初步观察．中华神经精神科杂志，1986，19:9

9. 李大年，王彩英，周申，等．应用放射性核素脑血管造影对颈内动脉闭塞作远期随访观察．中华神经精神科杂志，1982，15:16
10. 李大年．短暂性脑缺血发作的研究进展．国外医学．神经病学神经外科学分册，1983，10:231
11. 王介明，袁湘茫．脑栓塞是具有不同特征的动态过程．国外医学．脑血管疾病分册，2000，8:343
12. 段光明，张剑宁．脑缺血预适应的研究进展．国外医学．脑血管疾病分册，2000，8:276
13. 王素香、龙洁，杨中华，等．150例短暂性脑缺血发作患者神经影像学分析及与预后的关系．中华神经科杂志，1996，29:229
14. 邓英太．首发为精神症状的短暂性脑缺血发作9例临床分析．临床神经病学杂志，2000，13:108
15. 刘群，饶明俐．成年人 Moyamoya 病 57 例的临床与病理（附 10 例剖检）．中风与神经疾病杂志，1988，5（3）:131
16. 饶明俐，刘群，张海鸥，等．Moyamoya 病引起原发性脑室出血的病理与临床研究．中华神经精神科杂志，1991，24（5）:292
17. 饶明俐，刘亢丁，程门雪，等．Moyamoya 病的病理、CT 与临床研究（ 附 70 例报告）．中风与神经疾病杂志，1998，15（6）326
18. 王忠诚，赵继宗．烟雾病 73 例临床分析．中华神经外科杂志，1987，2（2）:69
19. 张海鸥，饶明俐，张淑琴，等．烟雾病病因和发病机理的实验研究．中华神经科杂志，1996，29（3）:178
20. 李大年综述．锁骨下动脉盗血综合征．国外医学参考资料．神经病学神经外科学分册，1978，5:53
21. Endres M, Ean G, Hirt L, et al. Ischemic brain damage in mice after selectively modifying BDNF or NT4 gene expression. J Cereb Blood Flow Metab, 2000, 20:139
22. Abumiya T, Lucero J, Hep JH, et al. Activated microvessels express VDGF and integrin β3 during cerebral ischemia. J Cereb Blood Flow Metab, 1999, 19:1018
23. Nicoletti, Bruno V, Copani, et al. Metabotropic glutamate receptors, a new targat for the therapy of neurodegenerative disorders? Trends in Neurosci, 1996, 19:267
24. Endres M, Namura S, Sllimizu - sasamata M, et al. Attenuation of delayed neuroal death after mild facal ischemia in mice by inhibition of the caspase family. J Cereb Blood Flow Metab, 1998, 18:238
25. Zhang RL, Zhang ZG, chopp M. Increased therapeutic with rt - PA and Anti - CD18 antibody treatment of stroke in the rat. Neurology, 1999, 52:273
26. Zhang YQ, Shi J, Rajakumer G, et al. Effect of gender and estradiol treatment on focal brain ischemia. Brain Res, 1998, 784:321
27. Hara H, Fink K, Endres M, et al. Attenuation of transient focal cerbral ischemia injury in transgenic mice expressing a mutant ICE inhibitory protein. J Cereb Blood Flow Metab, 1997, 17:370
28. Sourander P, Walinder J. Hereditary multi - infarct dementia: morphological and clinical studies of a new disease. Acta Neuropathol (Berl), 1977, 39:247
29. Desmond DW, Moroney JT, Lynch T, et al. The natural history of CADASIL: a pooled analysis of previously published cases. Stroke, 1999, 30:1230
30. Filley CM, Thompson LL, Sze CI, et al. White matter dementia in CADASIL family: a phenotype with migranine and progression dementia only . J Neurol - Sci, 1999, 163:163
31. Yousry TA, Seelos K, Mayer M, et al. Characteristic MR lesion pattern and correlation of T_1 and T_2 lesion volume with neurologic and neuropsychological findings in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CDASIL) . AJNR Am J Neuroradiol, 1999, 20:91
32. Chabriat H, Mrissa R, Levy C, et al. Brain stem MRI signal abnormalities in CADASIL Sroke, 1999, 30:457
33. Dichgans M, Filippi M, Bruning R, et al. Quantitative MRI in CADASIL: correlation with disability and cognitive

performance. Neurology, 1999, 52:13617

34. Kalimo H, Viitanen M, Amberla K, et al. CADASIL: Hereditary disease of arteries causing brain infarcts and dementia. Neuropathol Appl Neurobiol, 1999, 25:257

35. Marrero Falcon C, Diez Tejedor E, Arpa Gutierrez J, et al. Cerebral arteriopathy with subcortical infarctions and leukoencephalopathy with dominant autosomal inheritance (CADASIL). Neurologia, 1999, 14:275

36. Dichgans M, Wick M, Gasser T. Cerebrospinal fluid findings in CADASIL. Neurology, 1999, 53:233

第十一章 脑 梗 死

由于脑动脉管腔在短期内出现狭窄或闭塞，导致所供应的脑组织发生缺血缺氧性变性或死亡，出现相应的神经功能受损表现，称为急性缺血性脑血管病，也称缺血性脑卒中，其包括短暂性脑缺血发作、脑血栓形成和脑栓塞。后两者可导致脑梗死（cerebral infarction）。

脑动脉血流受阻后，脑组织细胞是否发生坏变以及坏变的程度与范围取决于：①机体当时所处的机能状态；②血流受阻的速度和程度；③被阻塞动脉管腔的大小；④受阻动脉远端的侧支循环是否丰富；⑤受阻动脉远端侧支循环开放的速度；⑥提供侧支循环通路的动脉有无病变，如动脉硬化、动脉痉挛等；⑦脑缺血或梗死发生后，病灶组织化学变化的程度；⑧Willis环的发育状况等。

脑梗死是指局部脑组织因供血障碍而发生的缺血性坏死，其根本原因是在颅内或颅外动脉狭窄或闭塞下，侧支循环又不足以代偿性供血，而导致局部脑组织发生缺血性坏死。另外，单纯的缺氧或低血糖也可导致脑梗死的发生。

导致脑梗死的主要原因有如下几个方面：

1．动脉管壁病变　最常见高血压、糖尿病、高血脂症和高龄引起的脑动脉粥样硬化和小动脉纤维玻璃样变。另外，还有先天性血管畸形、动脉瘤、动脉炎和动脉壁损伤等。在这些动脉的局部进一步发生血栓形成引起脑梗死。这是脑梗死最主要的原因。脑动脉管壁病变是动脉血栓形成的最主要基础。

2．动脉壁外受压　动脉周围的占位性病变如肿瘤、炎症性占位病变等压迫动脉，使动脉管腔狭窄或甚至闭塞，导致远端脑组织坏死。

3．血液成分改变　血液中的血小板、脂质、胆固醇、纤维蛋白原、红细胞、血糖等的数量过多或功能异常可引起血液黏稠度增加，血液凝固性加强，导致动脉血栓形成。

4．血液动力学变化　在脑动脉管腔狭窄的条件下，当平均动脉压低于70mmHg时，脑动脉自动调节功能障碍，动脉末端的分水岭区域脑组织出现坏死。

脑梗死在病理形态方面又分为白色脑梗死和红色脑梗死，后者又称出血性脑梗死，它是由于梗死区域被阻塞的动脉再通或侧支循环开放，使病变的小动脉或毛细血管因管壁的破裂或渗透性增高，血液外渗所致。

一般来讲，脑梗死是因为动脉被局部的血栓形成和外来的栓子堵塞所致。两者在病理形态上容易区别；但在临床上有时难以鉴别。所以，在临床工作中，有时不能区别这两种原因时，经常按影像学上的所见，使用脑梗死这一名词给予诊断。

第一节　脑血栓形成

脑血栓形成（cerebral thrombosis）系指在脑动脉本身病变基础上，继发血液有形成份

凝集于血管腔内，造成管腔狭窄或闭塞，在无足够侧支循环供血的情况下，该动脉所供应的脑组织发生缺血变性坏死，出现相应的神经系统受损表现或影像学上显示出软化灶，称为脑血栓形成，也称为脑动脉血栓形成。90%的脑血栓形成是在脑动脉粥样硬化的基础上发生的，因而也常称之为动脉粥样硬化性脑血栓形成。

一、病因和发病机制

1．动脉壁病变　最常见的为动脉粥样硬化，占动脉硬化性血栓性脑梗死的80%～90%，其次为各种原因引起的动脉炎，使动脉管壁发生变性、损害，主要有：①感染性：全身或局部感染引起的动脉炎，如各种类型的脑膜炎、脑炎、猩红热、布氏杆菌病及结核病、梅毒性、钩端螺旋体病、疟疾、麻疹、伤寒、斑疹伤寒、百日咳等引起的动脉壁损害；②结缔组织病：结节性动脉周围炎、系统性红斑狼疮、大动脉炎、颞动脉炎、过敏性血管炎、肉芽肿性动脉炎、风湿性动脉炎及Wegener's肉芽肿病侵犯血管壁，造成血液供应障碍；③血管异常：夹层动脉瘤、先天性动脉瘤、脑底动脉环的正常变异，一侧颈内动脉或椎动脉的先天性狭窄，脑血管畸形，如moyamoya氏病等；④外伤：如手术、导管术、穿刺术、外伤等引起血管壁的损害。

2．血液成份异常　①血液黏稠度增高：各种原因引起的脱水，可使血液浓缩，黏稠度增高；真性红细胞增多症、血小板增多症、白血病、骨髓瘤、各种高脂血症、高蛋白血症等都可使血黏度增高，并可使管壁硬化。严重的贫血如镰状细胞性贫血，可发生小血管梗塞。所有这些血液成份异常均可使血液黏稠度增高，血流淤滞，易引起血栓形成。但是，必须在动脉管壁病变的基础上，才能发生。这也说明，单纯的血液黏稠度增高，如果没有动脉壁的病变则不可能发生血栓；②凝血机制异常：有些高凝状态的疾病或病因，如长期口服避孕药，多种抗原抗体复合物、内毒素、病毒或细菌都可影响血小板，使之肿胀、破裂释放出组织胺、5-羟色胺及儿茶酚胺、ADP等使血小板凝集而成栓子。

3．血液动力学异常　常见于低血压、心动过缓，各种原因的心力衰竭、冠心病、心肌梗死等。在动脉管壁病变的基础上，由于这些因素引起血压下降，使血流缓慢，则容易导致动脉病变的局部血栓形成。在临床上，许多脑血栓患者在夜间睡眠中发病，这可能是因为患者此时已经存在脑动脉壁的病变，当人睡后，血压处于较低水平，加上脑血流自动调节系统因动脉硬化而不灵敏，血流缓慢，而发生血栓形成。这类患者在发病后，其血压往往不高，有的还偏低。

在上述诸因素中，动脉壁病变是血栓形成的关键因素，如果没有动脉壁的异常，其他血液成分变化或血流动力学异常一般不易导致脑动脉血栓形成。比如，各种原因的休克患者，不论休克的时间多长，休克被纠正后，并未出现脑动脉血栓形成。因此，动脉壁的完好性是避免血栓形成的关键。动脉壁一旦发生病变，在其他因素促使下，可诱发血栓形成。

动脉血栓形成的过程一旦起动，如不进行抗凝处理，大多经过数小时后完全阻塞动脉的血液流动，在侧支循环不良的情况下，该动脉供应区域的脑组织就发生缺血性变性坏死。

在脑血栓形成过程中，脑梗死是否发生及范围的大小与侧支循环的建立早晚及是否完全有密切的关系：

1. 动脉完全阻塞而侧支循环未建立　由于该动脉完全阻塞无侧支循环，该动脉相应的供血区发生广泛的梗死，临床上发病快，症状重，预后差（图11-1）。

2. 动脉完全阻塞而侧支循环不足　由于该动脉完全阻塞而其他动脉有部分侧支供血，虽然不能完全避免梗死，但可使梗死面积大大缩小，阻塞的动脉与梗死面积不符，临床上发病缓慢、症状较轻、预后良好，梗死的形状是楔形，尖端向外（图11-2）。



图11-1　DSA示颈内动脉血栓形成致颅内动脉完全闭死



图11-2　DSA示颈内动脉血栓形成致颅内动脉部分闭死

3. 两支相互吻合的动脉都有狭窄　当两个相邻的动脉远端都有狭窄时，远端的血流量减少，仅能满足营养供血区的近端，即核心部，而远离两者中心的边缘带，因两支动脉都无法供血，而发生缺血性梗死，即出现所谓分水岭性脑梗死。最常见的部位是大脑中动脉与大脑前动脉之间的供血区。

4. 阻塞的部位、快慢与脑梗死发生的关系　病理学家发现颅内、外动脉粥样硬化发生脑梗死的机会不同。Cohen在尸解中发现，颅内动脉有中、重度粥样硬化者，85%可在其供血区内找到脑损害的存在，原因是颅内动脉是远端动脉，特别是深部穿动脉的有效侧支循环较少，一旦阻塞，容易发生梗死。而颅外动脉虽有严重狭窄或阻塞，比颅内动脉发生脑梗死为少，有25%～35%发生。其发生的机制为颈部大动脉粥样硬化发生阻塞时，平时有侧支循环供血而代替，当血压下降时，脑部可因侧支循环的减少而使阻塞动脉营养区供血不足，长时间则可发生梗死。如原发性昼夜血压变化及体位性低血压均可引起全身血压下降而诱发脑梗死。其次高血压患者，由于脑小动脉广泛硬化，侧支循环的潜力大为减少，也易发生梗死。当血栓发生快时，脑梗死亦发生得快，面积与阻塞血管一致，侧支循环来不及代偿。而慢性血栓形成者，侧支循环逐步建立，梗死面积相对较小，少数可以完全代偿。

二、病　理

（一）脑缺血的病理生理

绝大多数脑梗死是由于脑供血动脉闭塞引起的，而脑细胞是人体最娇嫩的细胞，血流一旦完全阻断持续8～10分钟神经元就发生不可逆损害。大量研究证明，要挽救脑组织就必须在不可逆损害发生前的短时间内恢复血流供应。

1．缺血阈与半暗带　正常情况下脑血流量为50ml/（100g·min），当下降至30ml/（100g·min）以下时，患者出现症状；当下降至20ml/（100g·min）以下时，神经元电活动衰竭（电衰竭），传导功能丧失；当下降至15ml/（100g·min）以下时，神经细胞膜离子泵衰竭（膜衰竭），细胞进入不可逆损害；当下降至10ml/（100g·min）以下时，细胞膜去极化，钙离子内流，细胞最终进入死亡。急性脑梗死的早期血流并未完全中断，梗死灶中心区周围存在一个缺血边缘区，这一区域内神经元处于电衰竭状态，称为半暗带（Penumbra）。如血流马上恢复，功能可恢复正常；若缺血加重细胞进入膜衰竭，成为梗死扩大部分。缺血阈与半暗带理论为早期溶栓复流治疗急性脑梗死带来希望，临床治疗的目的就是抢救半暗带。目前认为迅速溶解血栓，恢复血流是最基本、最有希望的治疗方法。大量研究证明：血管闭塞3～6个小时内恢复血流，脑梗死还可能挽救，超过这段时间后恢复血流，不但难于挽救脑细胞，还可能引起再灌流损伤，继发出血、脑水肿，这段时间称为复流治疗时间窗（Time window）。

2．缺血瀑布理论　近年发现脑缺血、缺氧造成的能量代谢障碍—兴奋性神经介质释放—钙过量内流—自由基反应—细胞死亡等一系列缺血性连锁反应，是导致缺血性脑损害的中心环节，称之为缺血瀑布。因此，迅速溶栓复流是大片脑梗死急性期治疗成功的前提和基础，而确实的脑保护，打断反应链则是治疗成功的基本保证，两个治疗环节相辅相成，缺一不可。没有溶栓复流，即使用最有效的脑保护方法和药物，最终也不能挽救持续缺血的脑组织；而单靠溶栓复流，没有针对缺血各个不同时间、不同机制的可靠脑保护，无法扩大复流治疗时间窗，也不可能对抗缺血造成的多种代谢紊乱和再灌流损伤，真正挽救脑组织。

（二）脑梗死的组织病理学改变

当脑动脉或其分支严重狭窄或阻塞时，可引起供血区脑组织的缺血、坏死。一般在缺血后6小时内尚无明显组织学改变。8小时后逐渐发生缺血性梗死。当一动脉阻塞后，缺血范围可以较广泛，但梗死主要发生在缺血最严重的中心部位。早期脑梗死表现为组织肿胀、水肿、变软，从切面看灰质和白质分界不清。随着缺血性脑梗死的发展，其病变为一连续过程，为便于描述将其分为三期：即坏死期、软化期、修复期，这三期互相重叠，不能截然分开。

1．坏死期　动脉阻塞后一天内，脑表面观察不易与正常脑组织区分。脑组织肿胀、水肿、变软，皮质与灰质分界不清（图11-3）。脑膜血管高度充血。显微镜下见神经细胞大片消失，残存者往往有局部缺血性改变。胶质细胞亦有核固缩、破裂或溶解。小血管高度充血，腔内有多数白细胞，有时管壁亦有肿胀。在坏死区内可有中性多形核细胞，散在或聚集成团，这是对坏死组织的反应，即Spielmeyer所称的症状性炎症，一般在24～48小时内即完全消失。在坏死灶的外周，神经细胞呈局部缺血改变。此外可有脱髓鞘改变。

2．软化期（也称为清除期或吞噬期）　动脉阻塞后2～3天，病变区明显变软，切面

呈淡黄色，用指轻压可见压痕，梗塞区与正常脑组织分界清晰。显微镜下神经细胞及其纤维皆消失，而为格子细胞所代替。这是由于神经组织破坏后的脂肪代谢产物刺激小胶质细胞及血管周围的外膜细胞转化而来，其胞浆含大量脂质而呈网状或格子状，胞核缩小，胞膜整齐。星形胶质细胞亦有增生，往往有肥胖变性。有时在病灶边缘有小血管高度充血及点状出血（图 11-4），这在灰质较多见。

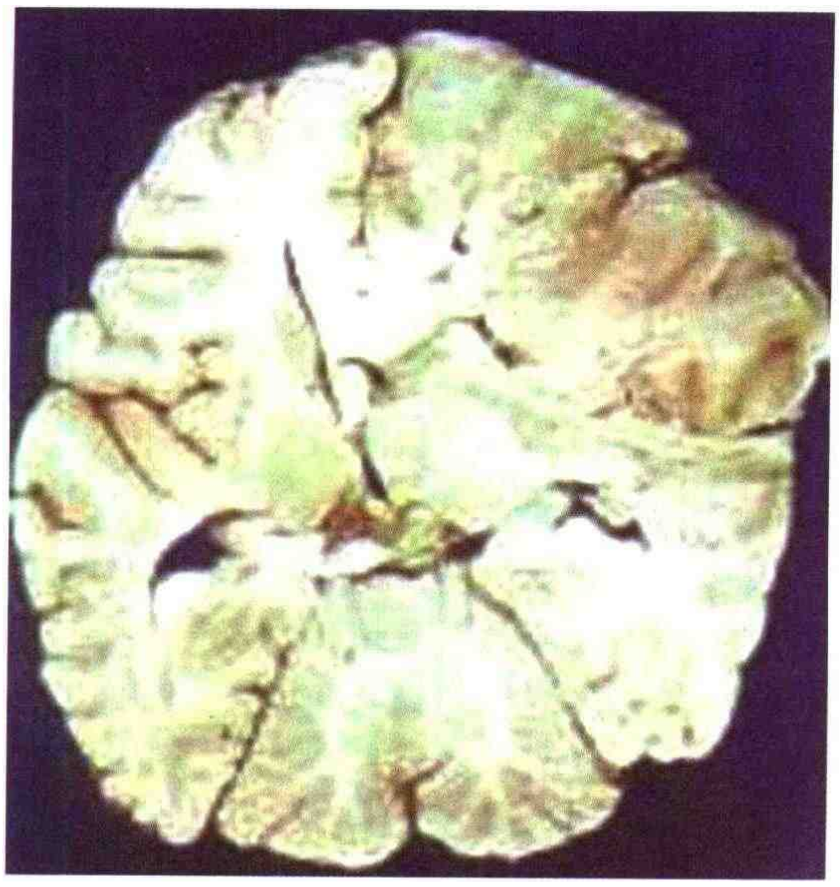


图 11-3　右侧大脑半球前部梗死

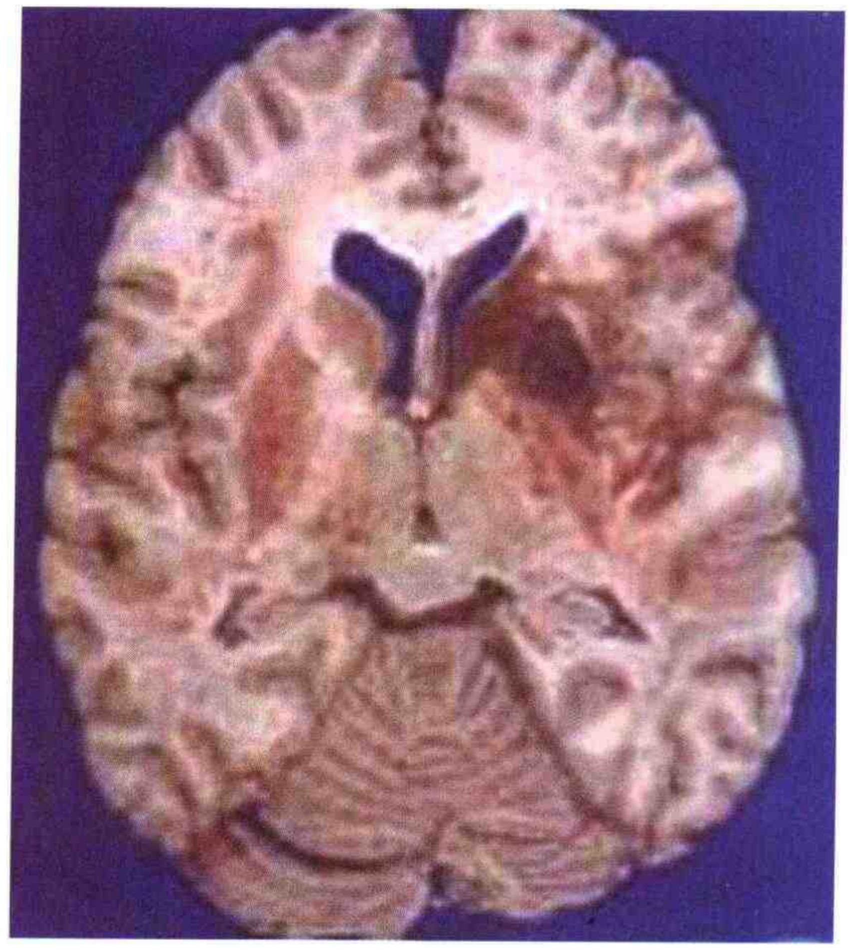


图 11-4　出血性脑梗死

3．恢复期（亦称机化期）　动脉阻塞后 2～3 周，病变区往往呈凹陷状，较小病灶则为瘢痕组织，若较大则常为囊肿样，囊壁可能光滑、含清亮或混浊液体，亦可能为纵横、粗细不一的纤维束，可成多房状。显微镜下，瘢痕组织主要由星形胶质细胞及其纤维所组成，此时格子细胞已大量减少，只在胶质纤维之间偶见少许，而且常含铁血黄素，使瘢痕呈现黄或棕色。星形胶质细胞与纤维的比例往往由时间的长短而定，时间越长，纤维越多，细胞越少，形成异形性胶样变性。其次则为来自血管的普通结缔组织及血管，组成瘢痕及囊壁（图 11-5）。

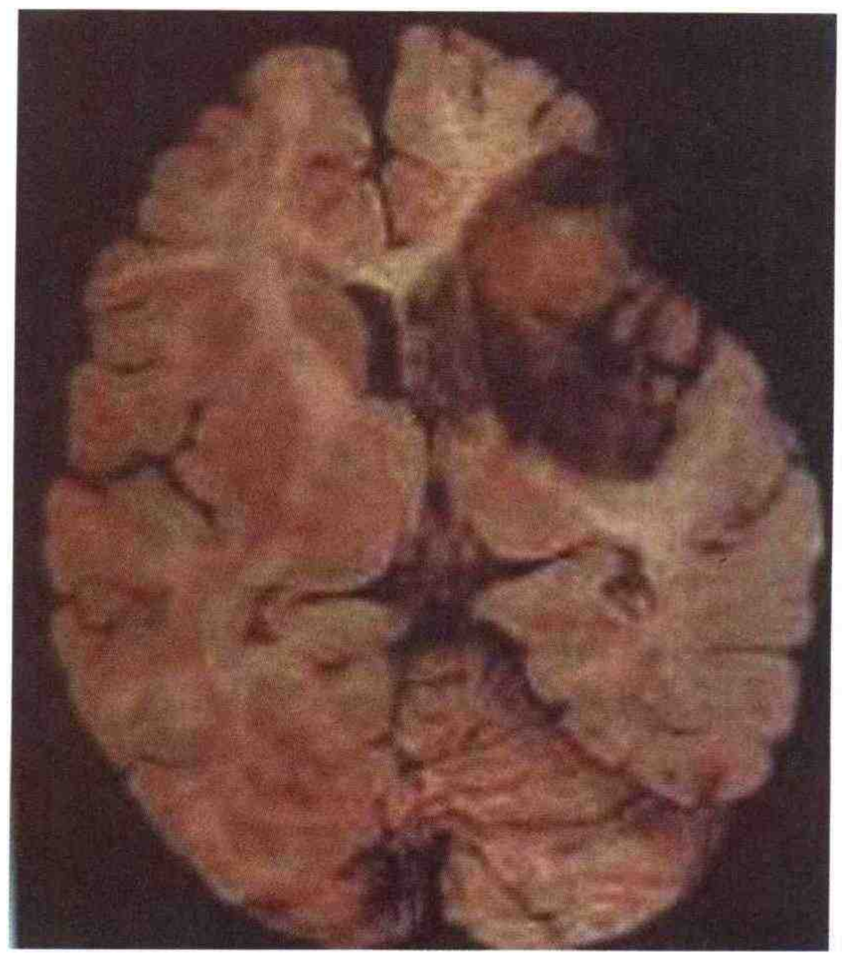


图 11-5　陈旧性囊性梗死灶

脑梗死后少数患者可因软化灶较广泛而迅速死亡；多数则因软化灶周围组织的充血、水肿消散而症状减轻，通过代偿，

功能逐渐恢复；部分患者最后可能基本痊愈或只留轻微的后遗症；有些患者因软化灶损害重要结构而留有较重的后遗症。

三、临 床 表 现

动脉粥样硬化性脑血栓形成好发于中老年人，主要发生于50~70岁，男性多于女性，冬春季多发，多在静态下发病，尤其有不少患者在夜间发病。本病临床症状复杂，它取决于血栓形成的快慢、梗死面积的大小、部位、脑组织的病理变化及侧支循环的建立情况而定。有1/4的患者先出现短暂性脑缺血发作，而后发展为脑血栓形成。一般情况下，发作时的表现及体征与此次梗死相似，故属于同一系统或同一血管的病变，也有完全不一致者。近90%的患者可询问出患有高血压、糖尿病或高血脂史。

有50%~60%的病例发病前数日有前驱症状，如有头昏、头晕，一侧肢体麻木或无力，一过性言语不清或讲话语言含糊，音调、音色改变等脑供血不足的表现。这些症状有时为人们所重视，有时也被忽视，而没有进行有效的预防，使病情发展进而发病。

发病时患者常有头昏、头晕、少数有头痛、记忆减退、情绪不稳等症状，以颈内动脉阻塞者较易发生。椎动脉系统梗死常有眩晕、站立不稳等症状。但这些症状无特征性。

少数病例起病时有轻度意识障碍，呕吐、抽搐、脉搏及呼吸异常等症状，这些往往是病情较重，脑水肿明显，伴有颅内压增高的病例。

脑血栓形成局灶性损害的症状和体征则取决于血栓形成的动脉。

1．颈内动脉血栓形成　血栓在颈内动脉形成的部位以颈总动脉分杈处、颈动脉窦部及虹吸部最多。病因主要为动脉粥样硬化。颈内动脉血栓形成后是否发病，有较大的差别，这是因为该动脉人颅后直接与椎动脉合成脑底动脉环之故。脑底动脉环发育良好者，颈内动脉血栓形成即使造成完全阻塞，也不一定出现症状和体征，尤其在颈内动脉血栓形成发展较慢时。颈内动脉血栓形成的典型表现为同侧眼睛失明；对侧偏瘫，上下肢瘫痪的程度相同；对侧偏盲；在优势半球发生者还出现失语、失读、失算、失写等言语障碍；少数患者伴有病变侧头痛。由于颈内动脉为大的主干，有的患者在发病后3~5天因大片脑梗死，而出现颅高压症，重者发生脑疝而致死。

颈内动脉血栓形成依病程和病情分为以下各种类型：

（1）突然起病型（急性型）　占颈内动脉血栓形成的20%。无前驱症状，突然发病。临床表现为偏瘫，偏身感觉障碍及失语。病情较严重者可有意识障碍，可以嗜睡到深昏迷不一，也可伴发精神症状及癫痫发作。发病后在短时间内达到高峰。有时不易与大脑中动脉急性闭塞区别。不同的是前者有大脑前动脉及眼动脉受累的表现。

（2）反复发作型（亚急性型）　占30%。以短暂性脑缺血发作为先驱症状，经过反复发作后症状和体征不再恢复。主要表现为：①反复发作的局限性脑缺血症状：如同侧一过性黑蒙，对侧轻偏瘫，感觉减退，即所谓视神经—锥体束综合征。可以在几分钟或几小时后症状完全缓解，也可持久，严重的还可出现视神经萎缩。②发作性晕厥：意识障碍一般很轻，偏瘫亦较轻，易恢复，也可以进行性加重。③同侧出现霍纳征，对侧偏瘫轻。

（3）缓慢进展型（慢性进行型）　占40%。症状和体征达高峰的时间可长达数天，极个别为数月，酷似脑肿瘤。主要表现为慢性逐渐进展的偏瘫及偏身感觉障碍以及智能性格的改变，似颅内占位病变表现，可有颅内压增高症状，甚至出现视乳头水肿。

(4) 无症状型　占10%。大多因头痛头晕来诊而行影像学检查时发现颈内动脉闭塞及脑部静区有梗死灶，可查出较轻的体征，但无明显的定位症状。

2．大脑中动脉血栓形成　大脑中动脉及其分支是血栓形成的好发动脉。症状和体征取决于血栓形成发生在该动脉的部位。一般有以下3种情况：

(1) 大脑中动脉主干血栓形成　出现对侧偏瘫，上下肢瘫痪程度相同；对侧半身感觉障碍；对侧偏盲。在优势半球发生者还出现失语、失读、失算、失写等言语障碍。由于该动脉所供应的范围较大，故脑梗死面积较大，在发病后3～5天时由于水肿至颅内压增高，甚至脑疝致死。

(2) 大脑中动脉深穿支血栓形成　出现对侧偏瘫，上下肢瘫痪程度相同。可无感觉障碍、偏盲及言语障碍。

(3) 大脑中动脉皮质支血栓形成　出现对侧偏瘫，以面舌及上肢为重；对侧半身感觉障碍，以上肢为重，且深感觉及皮层感觉重于浅感觉。在优势半球发生者还分别出现运动性失语、感觉性失语、失算、失读、失用等。非优势半球发生者可出现体象障碍及感觉忽视症。

3．大脑前动脉血栓形成　除有肢体偏瘫和感觉障碍外，还可出现精神症状及大小便障碍。有以下4种情况：

(1) 大脑前动脉主干血栓形成　又有两种情况，一种是血栓发生在前交通动脉之前的主干者，因病侧大脑前动脉远端可通过前交通动脉代偿供血，可没有任何症状和体征；另一种是血栓发生在前交通动脉之后的主干，出现对侧偏瘫，以下肢为重；对侧半身感觉障碍，以下肢为重，深感觉障碍及皮层觉障碍为重；可伴有尿潴留，这是因旁中央小叶受损；因额叶及胼胝体受损，而出现精神障碍，如反应迟钝、表情淡漠、情绪不易控制、欣快、夸大，还有强握反射及摸索动作等；在优势半球者可有运动性失语。

(2) 大脑前动脉深穿支血栓形成　可出现短时间的，较轻的对侧偏瘫，以面舌和上肢为重。

(3) 大脑前动脉皮质支血栓形成　以下肢为主的对侧偏瘫及感觉障碍，尿潴留、精神障碍等。

(4) 脉络膜前动脉血栓形成　一过性或较轻的对侧偏瘫，下肢重于上肢及面舌；但对侧半身可有较持久的深浅感觉障碍和对侧偏盲。

4．大脑后动脉血栓形成　是脑血栓形成中，病情较轻表现较简单的一种。主要表现为偏盲。在发病时往往被患者所忽视。有以下2种情况：

(1) 皮质支血栓形成　对侧偏盲，但有黄斑回避现象；优势半球可有失读及感觉性失语。一般无瘫痪和深浅感觉障碍。

(2) 深穿支血栓形成　主要有两条动脉。丘脑膝状体动脉血栓形成表现为典型的丘脑综合征即对侧肢体为主的半身感觉减退、消失或自发性疼痛，可有一过性较轻的对侧偏瘫。丘脑穿通动脉血栓形成表现为对侧肢体舞蹈样运动，不伴偏瘫及感觉障碍，这是因为损及丘脑后部和侧部。

5．椎-基底动脉血栓形成　是脑血栓形成中，病情最重和表现较复杂的一种，病死率高。有以下6种情况：

(1) 基底动脉主干血栓形成　发病虽然不如脑桥出血那么急，但病情常迅速恶化。表

现为四肢瘫痪、颅神经麻痹、小脑症状、瞳孔缩小、昏迷、高热，伴急性肺水肿、心肌缺血、胃应激性溃疡及出血等，大多数在短期内死亡。

（2）双侧脑桥正中动脉血栓形成　为典型的闭锁综合征（locked – in syndrom），表现为四肢瘫痪、完全性假性球麻痹、双侧周围性面瘫、双眼外展麻痹、两侧的侧视中枢麻痹，而没有视力、听力、意识、感觉及眼球垂直运动的障碍。所以，患者通过听觉、视觉及痛觉感受后，用眼球上下活动来表示意识和交流。

（3）单侧脑桥正中动脉血栓形成　出现脑桥旁正中综合征（Foville 综合征），表现为双眼球向病变侧的侧视运动障碍及对侧偏瘫。但有的仅表现为对侧偏瘫，类似于一侧颈动脉系统血栓形成产生的症状。

（4）单侧脑桥旁中央动脉血栓形成　出现脑桥外侧综合征（Millard – Gubler 综合征），表现同侧眼球外展麻痹和周围性面神经麻痹，对侧肢体偏瘫。

（5）中脑穿通动脉血栓形成　可出现两个常见的综合征。大脑脚综合征（Weber 综合征），表现为同侧动眼神经麻痹，对侧肢体偏瘫，有的还伴有意识障碍，这是因为损及网状结构。红核综合征（Benedit 综合征），表现为同侧动眼神经麻痹，对侧肢体不自主运动如震颤、舞蹈或手足徐动。

（6）小脑后下动脉血栓形成　出现延髓背外侧综合征，即 Wallenberg 综合征，可出现以下几种表现：①眩晕和眼球震颤；②交叉性痛温觉减退，即同侧面部和对侧半身痛觉减退；③同侧肢体小脑性共济失调；④同侧真性球麻痹，即吞咽困难、声音嘶哑、咽反射消失；⑤同侧霍纳征（Horner 征）。一般没有锥体束受损的表现。大多数的发病形式主要有两种，一为突然眩晕、恶心、呕吐伴有眼球震颤，类似于梅尼埃综合征。另一为突然说话呈声音嘶哑、吞咽困难、饮水呛咳。

四、辅助检查

脑血栓形成的辅助检查主要是进行脑 CT 扫描，24 小时内 CT 扫描的目的是排除脑出血，结合病史大多数即可确诊。其他的检查可提供相关的参考资料。

1.CT 扫描　脑血栓形成后的 24 小时内，脑 CT 扫描大多数显示正常。在 24 小时以后，可逐渐显示出梗死区为低密度影，边界不清（图 11-6）。在 72 小时后，绝大多数能显示出大脑半球的梗死灶，其表现为低密度影，边界不清；如梗死面积大者还可伴有明显的占位效应改变，如同侧脑室受压和中线移位，此种改变可持续 1～2 周。在第 2～3 周时，由于梗死的脑组织出现渗血现象而显示出病灶为等密度影现象（图 11-7）。在第 3 天至 5 周之间，可出现造影剂增强现象（图 11-8）。在第 5 周以后，较大的梗死灶呈永久性的低密度影，边界清楚，无占位效应及增强现象（图 11-9）。因此，给脑血栓形成患者进行 CT 扫描检查，其不仅可发现梗死灶，还可明确病灶部位及其水肿情况。CT 扫描对脑梗死的检出率达 70%。30% 的阴性率是因为病灶过小，病灶位于小脑或脑干。

2．MRI　在脑血栓形成发生 12 小时左右，MRI 即可显示出病灶区呈长 T_1 和长 T_2 信号；24 小时后，可清楚地显示病灶及其周围水肿呈长 T_1 和长 T_2 信号（图 11-10），并在大片梗死者可表现为明显的占位效应。如果伴有出血者，MRI 显示的长 T_1 和长 T_2 信号中混杂有短 T_1 信号。不伴出血的梗死灶在急性期及后遗症期均表现为长 T_1 和长 T_2 信号。MRI 对脑梗死的检出率高达 95%，优于 CT 扫描。其优点是能检查出大脑半球更小的病灶，小

脑和脑干的病灶以及较早期的病灶。此外，采用弥散加权 MRI 检查还能显示出发病后半小时的缺血性病灶呈长 T_1 和长 T_2 信号。

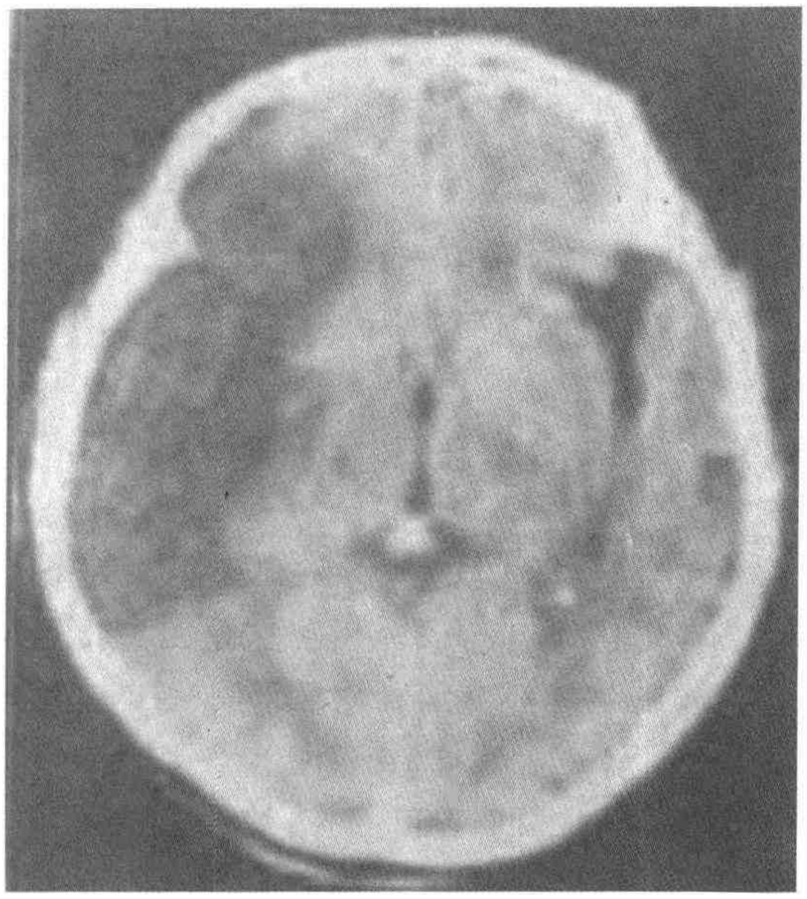


图 11-6 右颞叶梗死后2天的颅脑 CT 改变

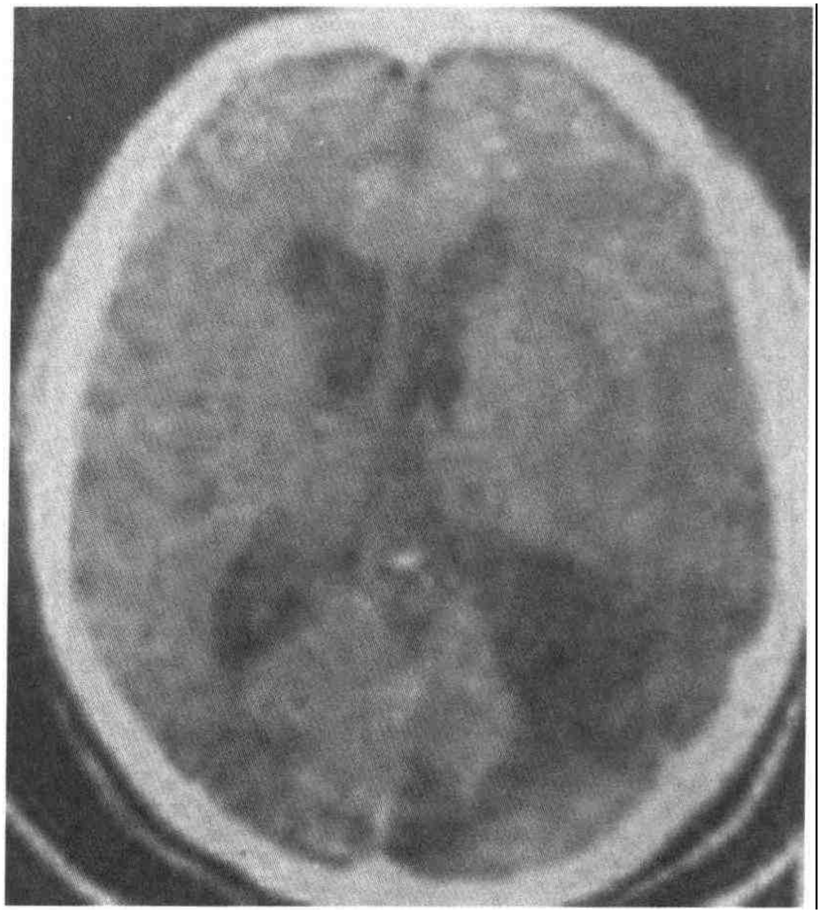


图 11-7 左额顶叶脑梗死后12天的 CT 改变

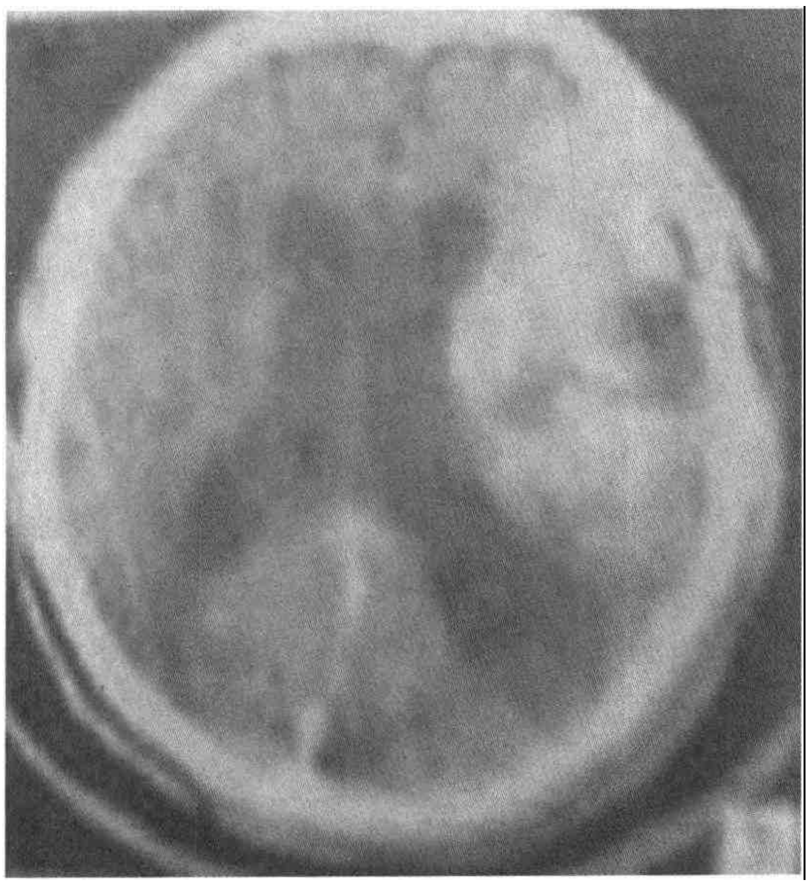


图 11-8 脑梗死12天后 CT 强化扫描示梗死部位强化

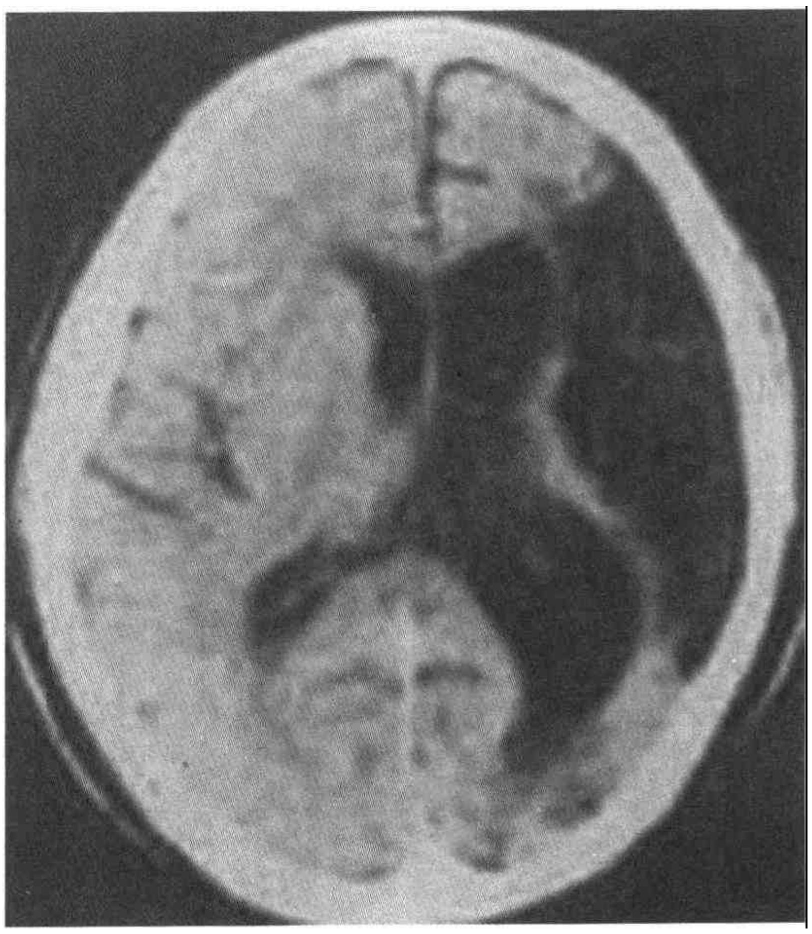


图 11-9 脑梗死半年后的颅脑 CT 改变

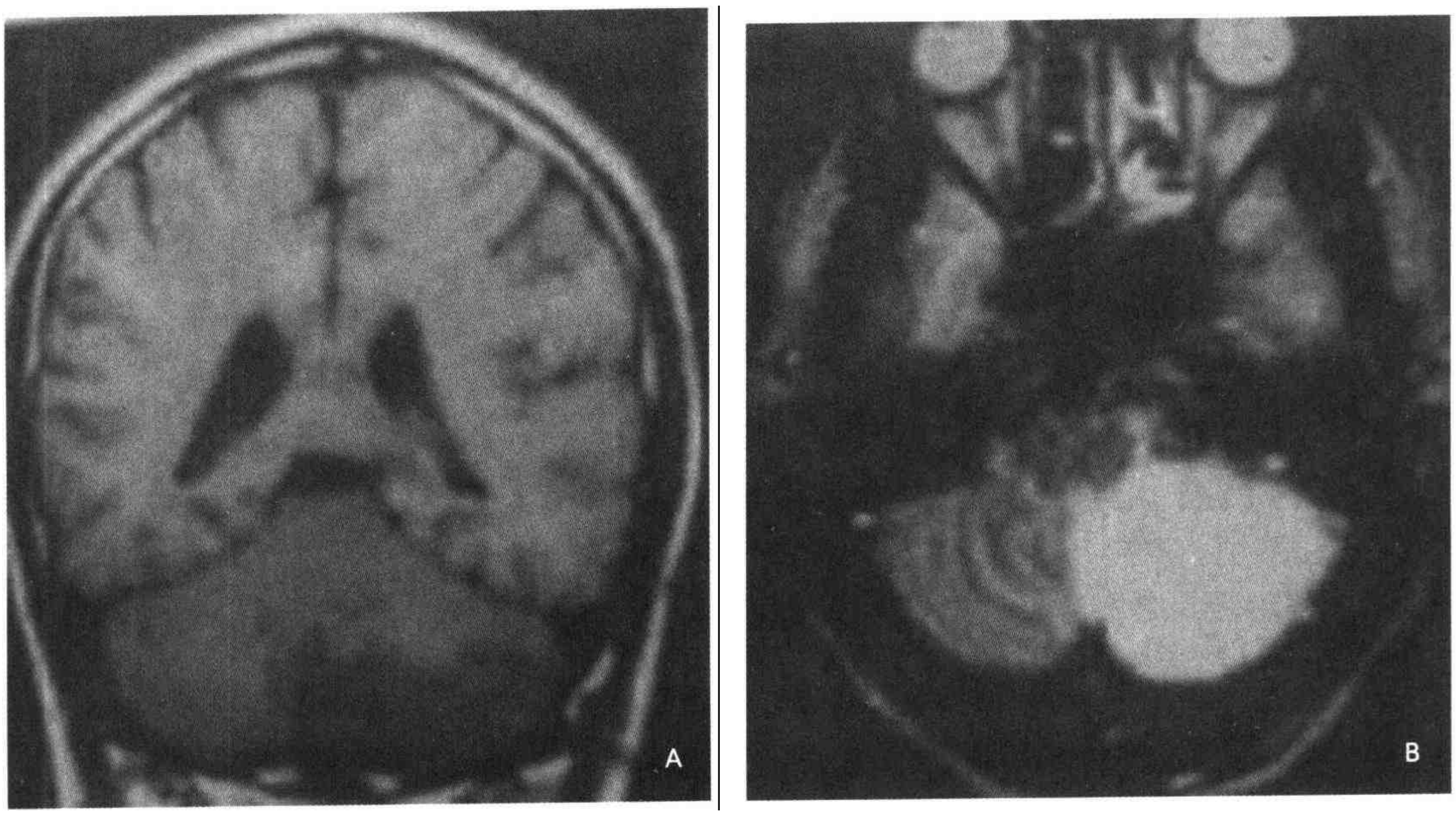


图 11-10 左小脑半球梗死的 MRI 所见 A.T_1WI B.T_2WI

3. DSA 可发现血栓形成的动脉闭塞部位，动脉狭窄及脑动脉硬化情况；有时还可发现非动脉硬化性的血管病变如血管畸形等。

4. 腰椎穿刺检查 颅内压和脑脊液常规、生化大多数为正常。但大面积脑梗死者颅内压可增高，伴出血性梗死时，脑脊液呈血性或黄变。

5. 多普勒超声 三维 B 超检查可协助发现颈动脉粥样硬化斑块的大小和厚度，有否管腔狭窄及其严重程度。经颅多普勒超声可了解颅内脑动脉血流情况，但结果不可靠。

6. 脑电图 早期即可出现双侧不对称，病变侧出现慢波。但无特异性。

7. 心电图 部分可显示出心肌供血不足或心律失常。

8. 血液检查 可发现不少患者血糖和血脂升高。

五、诊断与鉴别诊断

脑血栓形成的诊断主要有以下几点：①多发生于中老年；②静态下发病多见，不少患者在睡眠中发病；③病后几小时或几天内达高峰；④面、舌及肢体瘫痪、共济失调、感觉障碍等定位症状和体征；⑤脑 CT 提示症状相应的部位有低密度影或脑 MRI 显示长 T_1 和长 T_2 异常信号；⑥多数患者腰椎穿刺检查提示颅内压、脑脊液常规和生化正常；⑦有高血压、糖尿病、高血脂、心脏病及脑卒中史；⑧病前有过短暂性脑缺血发作者。

脑血栓形成应注意与下列疾病相鉴别：

1. 脑出血 有 10%～20%脑出血患者由于出血量不多，在发病时意识清楚、无头痛及脑脊液正常，不易与脑血栓形成区别。必须行脑 CT 扫描才能鉴别。

2. 脑肿瘤 有部分脑血栓形成患者由于发展至高峰的时间较慢，单从临床表现方面不易与脑肿瘤区别。脑肿瘤患者腰椎穿刺发现颅内压高，脑脊液蛋白增高。脑 CT 或 MRI

提示脑肿瘤周围水肿显著，瘤体有增强效应，严重者有明显占位效应。但是，有时在做了脑CT和MRI也仍无法鉴别。此时，可做脑活检或按脑血栓进行治疗，定期复查CT或MRI以便区别。

3．颅内硬膜下血肿　可以表现为进行性肢体偏瘫、感觉障碍、失语等，而没有明确的外伤史。主要鉴别依靠脑CT扫描发现颅骨旁有月牙状的高、低或等密度影，伴占位效应如脑室受压和中线移位，增强扫描后可见硬脑膜强化影。

4．炎性占位性病变　细菌性脑脓肿、阿米巴性脑脓肿等炎性占位性病变可表现在短时间内逐渐出现肢体瘫痪、感觉障碍、失语、意识障碍等临床表现，尤其在无明显的炎症性表现时，难与脑血栓形成区别。但是，腰椎穿刺检查，脑CT和MRI检查有助于鉴别。

5．癔症　对于以单个症状出现的脑血栓形成如突然失语、单肢瘫痪、意识障碍等，需与癔症相鉴别。癔症可询问出明显的诱因，检查无定位体征及脑影像学检查正常。

6．脑栓塞　临床表现与脑血栓形成相类似，但脑栓塞在动态下突然发病，有明确的栓子来源。详见脑栓塞节。

7．偏侧性帕金森病　有的帕金森病患者表现为单侧肢体肌张力增高，而无震颤时，往往被误认为脑血栓形成。通过体格检查可发现该侧肢体有明显的强直性肌张力增高，无锥体束征及影像学上的异常，即可区别。

8．颅脑外伤　临床表现可与脑血栓形成相似，但通过询问出外伤史，则可鉴别。但部分外伤患者可合并或并发脑血栓形成。详见外伤性脑梗死。

9．高血压脑病　椎-基底动脉系统的血栓形成表现为眩晕、恶心、呕吐，甚至意识障碍时，在原有高血压的基础上，血压又急剧升高，此时应注意与高血压脑病鉴别。高血压脑病可以表现为突然头痛、眩晕、恶心、呕吐，严重者意识障碍。两者的舒张压均在120mmHg以上，脑CT或MRI检查呈阴性时，则不易区别。有效鉴别方法是先进行降血压治疗，如血压下降后病情迅速好转者为高血压脑病，如无明显改善者，则为椎—基动脉血栓形成。复查CT或MRI有助于两者的鉴别。

六、治　疗

脑血栓形成的治疗原则是尽量解除血栓及增加侧支循环，改善缺血梗死区的血液循环；积极消除脑水肿，减轻脑组织损伤；尽早进行神经功能锻炼，促进康复；防止复发。

治疗脑血栓形成的药物和方法有上百种，各家医院用法大同小异。但是，至今为止，仍无特殊有效的治疗方法。脑血栓形成的恢复程度取决于梗死的部位及大小，侧支循环代偿能力和神经功能障碍的康复效果。一般来讲，在进行性卒中即脑血栓形成在不断地加重时，应尽早进行抗凝治疗；在脑血栓形成的早期，有条件时，应尽早进行溶栓治疗；如果丧失上述机会或病情不允许，则进行一般性治疗。在药物治疗中，如果病情已经稳定，应尽早进行早期康复治疗。不论是完全恢复正常或留有后遗症者，应长期进行综合性预防，以防止脑血栓的复发。

（一）抗凝治疗

高凝状态是缺血性脑血管病发生和发展的重要环节，主要与凝血因子，尤其是第Ⅷ因子和纤维蛋白原增多及其活性增高有关。所以，抗凝治疗主要通过抗凝血，阻止血栓发展和防止血栓形成，达到治疗或预防脑血栓形成的目的。这类药物作用较强，过量可引起大

出血而致死，因此，必须严格掌握适应证和在使用时严密观察病情变化，并做好对抗出血副作用的准备。一般来讲，进展性脑血栓形成，尤其是椎-基动脉系统血栓形成者，在脑CT扫描还未发现低密度的梗死灶之前，应积极使用抗凝治疗。

1．常用抗凝药物

（1）肝素　有妨碍凝血活酶的形成，能增强抗凝血酶、中和活性凝血因子及纤溶酶，还能消除血小板的凝集作用，通过抑制透明质酸酶的活性而发挥抗凝作用，其作用快，维持时间短，适用于急性缺血性脑卒中。

肝素钠12 500～25 000单位加入5%葡萄糖水或10%葡萄糖溶液1 000ml缓慢静脉滴注，以每分钟10～20滴速度维持48小时，也可用微量泵泵入，同时第一天开始口服抗凝药物。

若病情紧急可用肝素钠2 500单位静脉直接推入，同时肝素钠10 000单位加入上述溶液1 000ml静脉滴注或微量泵泵入。滴注速度每分钟7～10滴为宜。同时口服抗凝剂。应检测部分凝血活酶时间（APTT），维持在1.5倍之内，同时检测凝血酶原时间及活动度，停用肝素钠时就可停测部分凝血酶时间。但肝素的治疗作用目前受到质疑，确切的疗效还有待进一步评估。

低分子肝素是由普通肝素衍生而来的，分子量在4 000～5 000D之间的化合物，低分子肝素生物利用度好。低分子肝素与内皮细胞和血浆蛋白的亲和力低，其经肾排泄时更多的是不饱和机制起作用，所以低分子肝素的清除与剂量无关，而其半衰期比普通肝素长2～4倍。用药时不必行实验室监测，低分子肝素对患者的血小板减少和肝素诱导的抗血小板抗体发生率下降。硫酸鱼精蛋白可100%中和低分子肝素的抗Ⅱa凝血因子活性，可以中和60%～70%的抗Xa凝血因子活性。急性缺血性脑卒中的治疗，可用低分子肝素钙4 100IU（WHO单位）皮下注射每日2次，共10天。

（2）口服抗凝药物

1）双香豆素及其衍生物　能阻碍血液中凝血酶原的形成，使其含量降低，其抗凝作用显效较慢（用药后24～48小时，甚至72小时），持续时间长，单独应用仅适用于发展较缓慢的患者或用于心房颤动患者脑卒中的预防。口服抗凝剂中，华法令和新凝抗片的开始剂量分别为4～6mg和1～2mg，开始治疗的10天内测定凝血酶原时间和活动度应每日一次，以后每周3次，待凝血酶原活动度稳定于治疗所需的指标时，则7～10天测定一次，同时应检测查国际规格化比值（INF）。

2）藻酸双酯钠　又称多糖硫酸酯（polysaccharide sulphate，PSS）。系从海洋生长的褐藻中提取的一种类肝素药物。但作用强度是肝素的1/3，而抗凝时间与肝素相同。主要作用是抗凝血、降低血液黏稠度、降低血脂及改善脑微循环。用法：按2～4mg/kg加入5%葡萄糖500ml，静脉滴注，30滴/min，每日1次，10天为1个疗程。或口服每次0.1g，每日3次，可长期使用。个别患者可能出现皮疹、头痛、恶心、皮下出血点。

2．抗凝治疗的适应证　①短暂性脑缺血发作；②进行性缺血性脑卒中；③椎-基底动脉系统血栓形成；④反复发作的脑栓塞；⑤应用于心房颤动患者的卒中预防。

3．抗凝治疗的禁忌证　①有消化道溃疡病史者；②出血倾向、血液病患者；③高血压（血压180/100mmHg以上）；④有严重肝、肾疾患者；⑤临床不能除外颅内出血者。

4．抗凝治疗的注意事项　①抗凝治疗前应进行脑部CT检查，以除外脑出血病变，

高龄、较重脑动脉硬化和高血压患者采用抗凝治疗应慎重；②抗凝治疗对凝血酶原活动度应维持在15%～25%之间，部分凝血活酶时间应维持在1.5倍之内；③肝素抗凝治疗维持在7～10天，口服抗凝剂维持2～6个月，也可维持在一年以上；④口服抗凝剂的用量较国外文献所报道的剂量为小，约其1/3～1/2的剂量就可以达到有效的凝血酶原活动度的指标；⑤抗凝治疗过程中应经常注意皮肤、黏膜是否有出血点，小便检查是否有红细胞，大便潜血试验是否阳性，若发现异常应及时停用抗凝药物。抗凝治疗过程中应避免针灸、外科小手术等，以免引起出血。

（二）溶栓治疗

1. 急性脑梗死溶栓治疗的目的　溶栓治疗急性脑梗死的目的就是，在缺血脑组织出现坏死之前，溶解血栓、再通闭塞的脑血管，及时恢复供血，从而挽救缺血脑组织，避免缺血脑组织发生坏死。在缺血脑组织出现坏死之前进行溶栓治疗，这是溶栓治疗的前提。只有在缺血脑组织出现坏死之前进行溶栓治疗，溶栓治疗才有意义。

2. 溶栓治疗时间窗　脑组织对缺血耐受性特别差。脑供血一旦发生障碍，很快就会出现神经功能异常；缺血达一定程度后，脑细胞就不可避免地发生缺血坏死。脑组织对局部缺血较全脑缺血的耐受时间要长。实际上，局部脑缺血中心缺血区很快发生坏死，只是缺血周边半暗带区对缺血的耐受时间较长。溶栓治疗的主要目的是挽救那些尚没有坏死的缺血周边半暗带脑组织。

脑梗死闭塞后的血管发生自然再开通十分常见，但发病数小时内血管自然再开通很少见。据估计，脑梗死闭塞后的血管发生血管自然再开通，约1/5在24小时以内，约1/3在发病2天以内，约4/5在发病1周以内。一般脑栓塞发病3天以内，就已经出现栓子的移动、自溶和血管开通，而脑血栓形成患者血管的再通则较迟，往往是部分性的。

因此，再通闭塞的脑血管是溶栓治疗的基础。没有满意的血管再通率，溶栓治疗是不可能获得良好治疗效果的。但血管再通并不等于就恢复了供血，因为还可能存在血管再通后的无血流灌注现象。恢复血供也不一定就对患者都有好处，因为可能继发脑出血，产生再灌注损伤，加重脑水肿造成脑损害。由于不进行溶栓治疗，急性脑梗死患者既可能自发地出现血流再灌注和临床神经功能改善，也可能自发地出现颅内出血和临床神经功能恶化。因而，选择溶栓的时机非常重要。

缺血性脑卒中可进行有效治疗的时间称为治疗时间窗。不同个体的溶栓治疗时间窗存在较大的个体差异。根据现有的研究资料，总的来看，急性脑梗死发病3小时内绝大多数患者采用溶栓治疗是有效的；发病3～6小时大部分溶栓治疗可能有效；发病6～12小时小部分溶栓治疗可能有效，但急性脑梗死溶栓治疗时间窗的最后确定有待于目前正在进行的大规模、多中心、随机、双盲、安慰剂对照临床试验结果。

3. 影响溶栓治疗时间窗的因素　①种属：不同种属存在较大的差异。如小鼠局部脑梗死的治疗时间窗<2～3小时，而猴和人一般认为至少为6小时；②临床病情：当脑梗死患者出现昏睡、昏迷等严重意识障碍，眼球凝视麻痹，肢体近端和远端均完全瘫痪，以及脑CT已显示低密度改变时，均表明有较短的治疗时间窗，临床上几乎无机会可溶栓。而肢体瘫痪等临床病情较轻时，一般溶栓治疗的治疗时间窗较长；③脑梗死类型：房颤所致的心源性脑栓塞患者，栓子常较大，多堵塞颈内动脉和大脑中动脉主干，迅速造成严重的脑缺血，若此时患者上下肢体瘫痪均较完全，治疗时间窗通常3～4小时之内。而对于

血管闭塞不全的脑血栓形成患者，由于局部脑缺血相对较轻，溶栓治疗时间窗常较长；④侧支循环状态：如大脑中动脉深穿支堵塞，因为是终末动脉，故发生缺血时侧支循环很差，其供血区脑组织的治疗时间窗常在3小时之内；而大脑中动脉 M_2 或 M_3 段堵塞时，由于大脑皮层有较好的侧支循环，因而不少患者的治疗时间窗可以超过6小时；⑤体温和脑组织的代谢率：低温和降低脑组织的代谢可提高脑组织对缺血的耐受性，可延长治疗时间窗，而高温可增加脑组织的代谢，治疗时间窗缩短；⑥神经保护剂应用：许多神经保护剂可以明显地延长实验动物缺血治疗的时间窗，并可减少短暂性局部缺血造成的脑梗死体积。因而，溶栓治疗联合神经保护剂治疗有广阔的应用前景，但目前缺少有效的神经保护剂；⑦脑细胞内外环境：脑细胞内外环境状态与脑组织对缺血的耐受性密切相关，当患者有水电解质及酸碱代谢紊乱等表现时，治疗时间窗明显缩短。

4．常用的溶栓药物　溶栓剂均为纤溶酶原激活剂，通过裂解纤溶酶原精氨酸560－结氨酸561敏感键，生成纤溶酶（PL），PL水解血栓中纤维蛋白为纤维蛋白降解产物。链激酶（streptokinase，SK）、尿激酶（urokinase，UK），使全身纤溶亢进，出血并发症多。组织型纤溶酶原激活剂（tissue type plasminogen activator，t－PA）及单链尿激酶型纤溶酶原激活剂（scu－PA）能特异作用于血栓中纤溶酶原，与血中纤维蛋白原的亲和力低，有选择性溶栓作用，因此其溶栓作用较强，出血副作用较小。

（1）SK　是来源于β溶血链球菌的蛋白。SK的激活作用是间接的，先形成纤溶酶原—SK复合物，再将纤溶酶原激活为纤溶酶，使血栓溶解。SK为一异种蛋白，有抗原性，95%的正常人可检测到SK抗体，该抗体可抵消SK的作用。SK的优点是价廉，缺点是其特异性差，易引起出血副作用；其次是它有抗原性，可引起过敏反应，其发生率约为4.4%，主要表现为低热、皮疹等轻度过敏反应。半衰期为16～18min。欧洲多中心急性卒中试验（MAST－E）和意大利多中心急性卒中试验（MAST－I）均因其副作用大而提前终止。

（2）UK　是一种在尿液中发现的天然血浆纤维蛋白原激活物，可由培养的人组织细胞产生，现在也可通过重组DNA技术生产。UK可直接作用于纤溶酶原，部分药物可迅速进入血栓内部，激活血栓中的纤溶酶原，起局部溶栓作用。UK的特点为无抗原性，对新鲜血栓溶解迅速、有效。缺点是对陈旧性血栓效果差，同SK一样，属非特异性溶栓药物，耗竭全身纤维蛋白原，造成全身抗凝溶栓状态，易引起出血。半衰期为14min。

（3）t－PA　在1947年由Astrup等首次在组织碎片中发现t－PA。1981年开始进行体外合成；1985年通过DNA重组技术方可大量生产，并得以在临床上治疗血栓性疾病。在生理情况下，t－PA由血管内皮细胞经单链形式合成并释放，存在于机体多种组织和体液中。t－PA分子是由527个氨基酸、3条糖链组成的分子量为67 000的丝氨酸蛋白酶，是纤维蛋白溶解剂，分子结构具有多样性，经Arginine－Sepharose柱可将其分成2类，按其流出先后顺序为t－PAⅠ和t－PAⅡ。有人比较2型的氨基酸顺序分析结果，发现B链相同，其区别是A链Asn184连接的糖基不一样。但它们对纤维蛋白的溶解活性无明显区别。

t－PA特异作用于纤溶酶原，激活血块上的纤溶酶原，而对血循环中的纤溶酶原亲和力小。因纤溶酶赖氨酸结合部位已被纤维蛋白占据，血栓表面的 α_2－抗纤溶酶作用很弱，但血中的纤溶酶赖氨酸结合部位未被占据，故可被 α_2－抗纤溶酶很快灭活，因此，t－PA优点为局部溶栓，很少产生全身抗凝、纤溶状态，而且无抗原性。缺点是价格昂贵，半衰

期短（3～5min），而且血循环中纤维蛋白原激活抑制物的活性高于 t－PA，有一定的血管再闭率，故临床溶栓必须用大剂量连续静脉滴注。

（4）乙酰纤溶酶原－链激酶复合物（APSAC）　是纤溶酶原与链激酶复合物的活化中心乙酰化的产物，在体外无活性，乙酰化的该复合物在血循环中与抗纤溶酶及纤溶酶原都不发生反应，与纤维蛋白结合并发生脱酰基水解反应后表现活性，可激活纤溶酶原成为纤溶酶，其半衰期长（105～120min），故作用时间长，不需静脉滴注维持。缺点是有抗原性，可发生过敏反应。

（5）scu-PA　为单链糖蛋白，与血栓纤维蛋白结合后，通过限制纤维蛋白溶解酶水解，在血栓局部形成双链尿激酶，故又称前尿激酶（proUK），其原纤溶酶抑制剂的抑制作用是可逆的，一旦血中存在纤维蛋白，又可恢复它对纤维蛋白酶原激活作用。scu－PA 的优点是激活纤维蛋白表面的纤溶酶原，亦无抗原性。其缺点是价格昂贵，有出血副作用。

（6）改进的溶栓剂　第 1 代溶栓剂 SK 和 UK 都无纤维蛋白特异性，易引起全身纤溶亢进。第 2 代溶栓剂 t－PA 和 scu－PA 有纤维蛋白特异性，需连续用药，易引起出血，而且价格昂贵。溶栓失败是由于溶栓剂体内半衰期短以及对血栓特异性结合差。为了克服这些溶栓剂的缺陷，已开始应用分子生物学研制第 3 代溶栓剂：①变异体：t－PA 的丝氨酸蛋白酶活性区赖氨酸 277 缺乏正电荷的氨基酸，如被异亮氨酸取代后，可抵抗纤溶酶原抑制剂的抑制作用，延长半衰期，但对底物的亲和力下降。t－PA 275 位上精氨酸被谷氨酸替代后，单链 t－PA 不能再被蛋白酶降解，而且有较高的纤维蛋白亲和性；②嵌合体：曾将 t－PA 结合纤维蛋白的区域 K_2 区和 scu－PA 的活性区 135－137 片段嵌合成一个分子，但这种嵌合体的作用并不优于母体；③导向溶栓剂：是将血块有特异性的单抗与 t－PA 等溶栓剂连接而成。将人体活化的血小板单抗（GMP－140）的 Fab 与 UK 的 β 链共价结合后，单抗能特异性地将 UK 导向血栓，体外实验表明，其溶栓活性提高 3～5 倍。应用单抗与基因重组，如纤维蛋白单抗（59D8）和 scu－PA－32kD（缺少 N143 个氨基酸的低分子 scu－PA）制成重组纤溶酶原激活剂 scu－PA－32kD－59D8，对纤维蛋白有高亲和力和显著的溶栓作用。

5．溶栓方法　上述溶栓药的给药途径有两种：①静脉滴注：Sussman 于 1958 年首先应用溶栓药治疗脑梗死。在 1960～1970 年期间，主要是应用第 1 代溶栓药即 UK 和 SK，通过静脉滴注治疗本病。由于当时尚未有 CT 扫描，而导致部分脑出血及已经形成的大面积脑梗死患者入选本病的治疗，因此，其脑出血的发生率很高，后来，此种治疗被视为禁忌证。自 1990 年以来，由于 CT 扫描的广泛应用，人们能很迅速和准确地排除脑出血和容易发现脑梗死灶，因而人们又重新应用静脉滴注 UK 和 SK 治疗诊断非常明确的早期或超早期的缺血性脑血管病，也获得一定的疗效；②选择性动脉注射：属血管介入性治疗，是在同年代末逐渐开展起来的新技术，用于治疗缺血性脑血管病，并获得较好的疗效。选择性动脉注射有两种途径；一是超选择性脑动脉注射法，即经股动脉或肘动脉穿刺后，先进行脑血管造影，明确血栓所在的部位，再将导管插至颈动脉或椎-基底动脉的分支，直接将溶栓药注入血栓所在的动脉或直接注入血栓处，达到较准确的选择性溶栓作用。且在注入溶栓药后，还可立即再进行血管造影了解溶栓的效果。二是颈动脉注射法，适用于治疗颈动脉系统的血栓形成。用常规注射器穿刺后，将溶栓药物注入发生血栓侧的颈动脉，达到溶栓作用。但是，动脉内溶栓有一定的出血并发症，因此，入选动脉内溶栓的条件是：

①明确为较大的动脉闭塞；②脑 CT 扫描呈阴性，无出血的证据；允许有小范围的轻度脑沟回改变，但无明显的大片低密度梗死灶；③血管造影证实有与症状和体征相一致的动脉闭塞改变；④收缩压在 180mmHg 以下，舒张压在 110mmHg 以下；⑤无意识障碍，提示病情尚未发展至高峰者。值得注意的是，在进行动脉溶栓之前一定要明确是椎一基底动脉系统还是颈动脉系统的血栓形成，否则，误作溶栓，延误治疗。

局部动脉灌注溶栓剂较全身静脉用药剂量小，血栓局部药物浓度高，并可根据 DSA 观察血栓溶解情况以决定是否继续用药。但 DSA 及选择性插管，治疗时间将延迟 45 分钟～3 小时。目前文献报道的局部动脉内溶栓治疗脑梗死血管再通率为 58%～100%，临床好转率为 53%～94%，均高于静脉内用药（36%～89%，26%～85%）。但因患者入选标准、溶栓剂种类、剂量、观察时间不一，上述比较缺乏可比性，故哪种用药途径疗效较好仍不清楚。故有人建议，先尽早静脉应用溶栓剂，短期无效者再进行局部动脉内溶栓。

溶栓药物的治疗目前尚无统一标准，由于个体差异，剂量波动范围也大。不同的溶栓药物和不同的给药途径，用药的剂量也不同：①尿激酶：静脉注射的剂量分为两种：一是大剂量，100 万～200 万 U 溶于生理盐水 500～1 000ml 中，静脉滴注，仅用 1 次。二是小剂量，20 万～50 万 U 溶于生理盐水 500ml 中，静脉滴注，每天 1 次，可连用 3～5 次。动脉内注射的剂量为 10 万～30 万 U。②t－PA：美国国立卫生院的实验结果认为，t－PA 治疗剂量≤0.85mg/kg、总剂量＜90mg 是安全的。其中 10%可静脉推注，剩余 90%的剂量在 24 小时内静脉滴注。

6. 并发症　所有溶栓药在临床应用中均有可能产生颅内出血的并发症，包括脑内和脑外出血。影响溶栓药物疗效与安全性的主要并发症是脑内出血。脑内出血分脑出血及梗死性出血。前者指 CT 检查显示在非梗死区出现高密度的血肿，多数伴有相应的临床症状和体征，少数可以没有任何临床表现；后者指梗死区的脑血管在阻塞后再通，血液外渗所致，CT 扫描显示出梗死灶周围有单独或融合的斑片状出血，一般不形成血肿。出血并发症可导致病情加重，但有的可能没有任何表现。溶栓后的脑内出血在尸检的发现率为 17%～65%，远低于临床上的表现率。溶栓导致脑内出血的原因可能系：①缺血后血管壁受损，易破裂；②继发性纤溶及凝血障碍；③动脉再通后灌注压增高；④软化脑组织对血管的支持作用减弱。脑外出血主要见于胃肠道及泌尿系。

迄今为止，仍无大宗随机双盲对比性的临床应用研究结果，大多为个案病例或开放性临床应用研究，尤其是对选择病例方面，有较多的差别，因此，溶栓治疗的确切效果各家报道不一样，差别较大。但较为肯定的是溶栓后的出血并发症较高。Grond 等、Chiu 等、Trouillas 等及 Tanne 等分别对 60、30、100 及 75 例动脉血栓形成的患者行 rt－PA 静脉溶栓治疗，症状性脑出血的发生率为 6.6%、7%、7%和 7%。rt－PA 静脉溶栓会增加脑出血的危险和脑出血死亡的机会。如果其他条件确实完全相同，治疗组的死亡率只可能高于对照组。目前，溶栓治疗还只能作为研究课题，不能常规应用。

因此，溶栓治疗的有效性和安全性必须依靠临床对照试验来进行回答。从方法学上讲，对照研究应该有足够的样本数量，而且只有随机、双盲、安慰剂对照才最科学、最有说服力。因此，大规模、随机，双盲、安慰剂对照临床试验的科学结论是最后衡量溶栓治疗有效性和安全性的金标准。

目前，至少有 5 个大规模、多中心、随机、双盲、安慰剂对照临床试验正在进行，美

国NINDS第二阶段临床试验在进行发病3~5小时内t-PA溶栓治疗急性脑梗死的安全性和有效性论证研究；欧洲ECASS第Ⅱ期临床试验也在进一步评估发病6小时内急性脑梗死的溶栓治疗。我国国家“九五”攻关课题有关急性脑梗死早期溶栓治疗的第一阶段开放性临床试验研究已完成，初步研究获得了较好的结果；第二阶段大规模、多中心、随机、双盲、安慰剂对照临床试验也已完成，结论是国产尿激酶（天普洛欣）治疗急性脑梗死（时间窗6小时）效果满意，且相对比较安全。

（三）降纤治疗

可以降解血栓蛋白质、增加纤溶系统活性、抑制血栓形成或促进血栓溶解。此类药物亦应早期应用（发病6小时以内），特别适用于合并高纤维蛋白原血症者。降纤酶、东菱克栓酶等均属这一类药物。但降纤至何种程度，如何减少出血并发症等尚待解决。

巴曲酶（东菱克栓酶）来自蝮科（Clotalidae）具窍属（Bothoops）矛头种（Atrox）Moojeni亚种，原产地巴西。是由32个氨基酸和糖所构成的糖蛋白。SDS电泳呈单一色谱带，HPLC单峰。分子量36 000。清除半衰期（10Bu）5.9小时，完全消失48小时。药理作用有：①降低纤维蛋白质；②改善末梢循环和微循环；③抑制血栓形成；④继发性溶栓作用；⑤再灌注损伤的神经保护作用。常规使用方法为巴曲酶10Bu、5Bu、5Bu隔日一次。

降纤酶来自中国产尖吻蝮蛇和白眉蝮蛇，精制提纯，用法与巴曲酶相似。

（四）扩容治疗

主要是通过增加血容量，降低血液黏稠度，以改善脑微循环作用。

1. 低分子右旋糖酐　主要作用为阻止红细胞和血小板聚集，降低血液黏稠度，以改善循环。用法：10%低分子右旋糖酐500ml，静脉滴注，每日1次，10天为1疗程。可在间隔10~20天后，再重复使用1疗程。有过敏体质者，应作过敏皮试阴性后方可使用。心功能不全者应使用半量，并慢滴。有糖尿病者，应同时加用相应胰岛素。高血压患者慎用。有意识障碍或提示脑水肿明显者禁用。无论有无高血压，均需观察血压情况。

2. 706代血浆（6%羟乙基淀粉）　作用和用法与低分子右旋糖酐相同，只是不须作过敏试验。

（五）扩血管治疗

血管扩张剂过去曾被广泛应用，80年代后认为此法在脑梗死急性期不宜使用。原因为缺血区的血管因缺血缺氧及组织中的乳酸聚集已造成病理性的血管扩张，此时应用血管扩张剂，则造成脑内正常血管扩张，也波及全身血管，以至于使病变区的血管局部血流下降，加重脑水肿，即所谓“盗血”现象。如有出血性梗死时可能会加重出血，因此只在病变轻、无水肿的小梗死灶或脑梗死发病3周后无脑水肿者可酌情使用，且应注意有无低血压。

1. 罂粟碱（papaverine）　具有非特异性血管平滑肌的松弛作用，直接扩张脑血管，降低脑血管阻力，增加脑局部血流量。用法：60mg加入5%葡萄糖液500ml中，静脉滴注，每日1次，可连用3~5天；或20~30mg，肌内注射，每日1次，可连用5~7天；或每次30~60mg口服，每日3次，连用7~10天。注意本药每日用量不应超过300mg，不宜长期使用，以免成瘾。在用药时可能因血管明显扩张导致明显头痛。

2. 己酮可可碱（trentd，Pentoxifyllinum）　直接抑制血管平滑肌的磷酸二酯酶，使cAMP含量增多，达到扩张血管的作用；还能抑制血小板和红细胞的聚集。用法：100~

400mg加入5%葡萄糖500ml，静脉滴注，每日1次，连用7~10天。或口服每次100~300mg，每日3次，连用7~10天。本药禁用于刚患心肌梗死、严重冠状动脉硬化、高血压者及孕妇。输液过快者可出现呕吐及腹泻。

3. 环扁桃酯（cyclandelate，hecoson） 又名三甲基环己扁桃酸或抗栓丸。能持续性松弛血管平滑肌，增加脑血流量，但作用较罂粟碱弱。用法：每次0.2~0.4g口服，每日3次，连用10~15天。也可长期应用。

4. 氢化麦角碱 又称喜得镇或海得琴（hydergine），系麦角碱的衍生物。其直接激活多巴胺和5-羟色胺受体，也阻断去甲肾上腺素对血管受体的作用，使脑血管扩张，改善脑微循环，增加脑血流量。用法：每次口服1~2mg，每日3次，1~3个月为一疗程，或长期使用。本药易引起体位性低血压，因此，低血压患者禁用。

（六）钙离子拮抗剂

其通过阻断钙离子的跨膜内流而起作用，从而缓解平滑肌的收缩、保护脑细胞、抗动脉粥样硬化、维持红细胞变形能力及抑制血小板聚集。

1. 尼莫地平（nimodipine） 又称硝苯甲氧乙基异丙啶。为选择性地作用于脑血管平滑肌的钙离子拮抗剂，对脑以外的血管作用较小，因此，不起降血压作用。主要缓解血管痉挛，抑制肾上腺素能介导的血管收缩，增加脑组织葡萄糖利用率，重新分布缺血区血流量。用法：每次口服20~40mg，每日3次，可经常使用。

2. 尼莫通（nimotop） 为尼莫地平的同类药物，只是水溶性较高。每次口服30~60mg，每日3次，可经常使用。

3. 尼卡地平（nicardipine） 又称硝苯苄胺啶。系作用较强的钙离子通道拮抗剂。选择性作用于脑动脉、冠状动脉及外周血管，增加心脑血流量和改善循环，同时有明显的降血压作用。用法：每次口服20~40mg，每日3次，可经常使用。

4. 脑益嗪 又称桂利嗪（cinnarizine）、肉桂苯哌嗪、桂益嗪、midronal。为哌嗪类钙离子拮抗剂，扩张血管平滑肌，能改善心脑循环。还能防止血管脆化作用。用法：每次口服25~50mg，每日3次，可经常使用。

5. 盐酸氟桂嗪（flunarizine） 与脑益嗪为同一类药物。用法：每次口服5~10mg，每日1次，连用10~15天。因本药可增加脑脊液，故颅内压增高者不用。

（七）抗血小板剂

主要通过失活脂肪酸环化酶，阻止血小板合成TXA_2，并抑制血小板释放ADP、5-HT、肾上腺素、组胺等活性物质，以抑制血小板聚集。达到改善微循环及抗凝作用。

1. 阿司匹林（aspirin） 阿司匹林也称乙酸水杨酸（acetylsalicylic acid），有抑制环氧化酶，使血小板膜蛋白乙酰化，并能抑制血小板膜上的胶原糖基转移酶的作用。由于环氧化酶受到抑制，使血小板膜上的花生四烯酸不能被合成内过氧化物PGG_2和TXA_2，因而能阻止血小板的聚集和释放反应。在体外，阿司匹林可抑制肾上腺素、胶原、抗原-抗体复合物、低浓度凝血酶所引起的血小板释放反应。具有较强而持久的抗血小板聚集作用。成人口服0.1~0.3g即可抑制TXA_2的形成，其作用可持续7~10天之久，这一作用在阻止血栓形成，特别在防治心脑血管血栓性疾病中具有重要意义。

由于血管壁的内皮细胞存在前列环素合成酶，能促进前列环素（PGI_2）的合成，PGI_2为一种强大的抗血小板聚集物质。实验证明，不同剂量的阿司匹林对血小板TXA_2与血管

壁内皮细胞 PGI_2 形成有不同的影响。小剂量（2mg/kg）即可完全抑制人的血小板 TXA_2 的合成，但不抑制血管壁内皮细胞 PGI_2 的合成，产生较强的抗血小板聚集作用，但大剂量（100mg～200mg/kg）时血小板 TXA_2 和血管壁内皮细胞 PGI_2 的合成均被抑制，故抗血小板聚集作用减弱，有促进血栓形成的可能性。但大剂量长期服用阿司匹林的临床试验表明无血栓形成的增加。小剂量（3～6mg/kg）或大剂量（25～80mg/kg）都能延长出血时间，说明阿司匹林对血小板环氧化酶的作用较对血管壁内皮细胞前列环素合成酶作用占优势。因此，一般认为小剂量（160～325mg/d）对多数人有抗血栓作用，中剂量（500～1 500mg/d）对某些人有效，大剂量（1 500mg/d 以上）才可促进血栓形成。1994 年抗血小板治疗协作组统计了 145 个研究中心 20 000 例症状性动脉硬化病变的高危人群，服用阿司匹林后的预防效果，与安慰剂比较，阿司匹林可降低非致命或致命血管事件发生率 27%，降低心血管死亡 18%，不同剂量阿司匹林预防作用相同。国际卒中试验（1997）在 36 个国家 467 所医院的 19 435 例急性缺血性卒中患者应用或不应用阿司匹林和皮下注射肝素的随机对照研究，患者入组后给予治疗持续 14 天或直到出院，统计 2 周死亡率、6 个月死亡率及生活自理情况。研究结果表明急性缺血性卒中采用肝素未显示任何临床疗效，而应用阿司匹林，死亡率及非致命性卒中复发率明显降低。认为如无明确的禁忌证，急性缺血性卒中后应立即给予阿司匹林，初始剂量为 300mg/d，小剂量长期应用有助于改善预后，1998 年 5 月在英国爱丁堡举行的第七届欧洲卒中年会认为阿司匹林在缺血性卒中的急性期使用和二级预防疗效肯定，只要无禁忌证在卒中发生后尽快使用。急性发病者可首次口服 300mg，而后每日 1 次口服 100mg；1 周后，改为每日晚饭后口服 50mg 或每次 25mg，每日 3 次，可以达到长期预防脑血栓的复发效果。至今认为本药是较好的预防性药物，且较经济、安全、方便。阿司匹林的应用剂量一直是阿司匹林疗法的争论之一，山东大学齐鲁医院神经内科通过观察不同剂量（25～100mg/d）对血小板积聚率、TXA_2 和血管内皮细胞 PGI_2 合成的影响，认为 50mg/d 为国人最佳剂量，并在多中心长期随访研究中证实了它的疗效。但长期使用即使小剂量阿司匹林也有一定的副作用，长期服用对消化道有刺激性，发生食欲不振、恶心、严重时可致消化道出血。据统计大约 17.5% 患者有恶心等消化道反应，2.6%的患者有消化道出血，3.4%有过敏，因此，对有溃疡病者应注意慎用。

2. 噻氯匹定（ticlopidine） 噻氯匹定商品名 Ticlid，也称力抗栓，能抑制纤维蛋白原与血小板受体之间的附着，致使纤维蛋白原在血小板相互集中不能发挥桥联作用；刺激血小板腺苷酸环化酶，使血小板内 cAMP 增高，抑制血小板聚集；减少 TXA_2 的合成；稳定血小板膜，抑制 ADP、胶原诱导的血小板聚集。因此，噻氯匹定药理作用是对血小板聚集的各个阶段都有抑制作用，即减少血小板的黏附，抑制血小板的聚集，增强血小板的解聚作用，以上特性表现为出血时间延长，对凝血试验无影响。服药后 24～48 小时才开始起抗血小板作用，3～5 日后作用达高峰，停药后其作用仍可维持 3 日。口服每次 125～250mg，每天 1～2 次，进餐时服用。可随患者具体情况而调整剂量。噻氯匹定对椎-基底动脉系统缺血性卒中的预防作用优于颈内动脉系统，并且效果优于阿司匹林，它同样可以预防卒中的复发。

噻氯匹定的副作用有粒细胞减少，发生率约为 0.8%，常发生在服药后最初 3 周，其他尚有腹泻、皮疹（约 2%）等，停药后副反应一般可消失。极个别患者有胆汁淤积性黄疸和/或转氨酶升高。不宜与阿司匹林、非类固醇抗炎药和口服抗凝剂合用。由于可产生

粒细胞减少，服药后前3个月内每2周作白细胞数监测。由于延长出血时间，对有出血倾向的器质性病变如活动性溃疡或急性出血性卒中、白细胞减少症、血小板减少症等患者禁用。

3. 氯吡格雷（plavix） 氯吡格雷的化学结构与噻氯匹定相近。活性高于噻氯匹定。氯吡格雷通过选择性不可逆地和血小板ADP受体结合，抑制血小板聚集防止血栓形成和减轻动脉粥样硬化。氯吡格雷75mg/d与噻氯匹定250mg Bid抑制效率相同。其副作用有皮疹、腹泻、消化不良，消化道出血等。

4. 潘生丁（Persantin） 又名双嘧达莫（dipyridamole）、双嘧哌胺醇。通过抑制血小板中磷酸二酯酶的活性，也有可能刺激腺苷酸环化酶，使血小板内环磷酸腺苷（cAMP）增高。从而抑制ADP所诱导的初发和次发血小板聚集反应。在高浓度下可抑制血小板对胶原、肾上腺素和凝血酶的释放反应。潘生丁可能还有增强动脉壁合成前列环素、抑制血小板生成TXA_2的作用。口服每次50～100mg，每日3次，可长期服用。合用阿司匹林更有效。副作用有恶心、头痛、眩晕、面潮红等。

（八）中药治疗

有些中药主要通过活血化瘀作用，治疗缺血性脑血管病有一定作用，可以使用。

1. 丹参制剂 主要成分为丹参酮，具有扩张脑血管改善微循环，促进纤维蛋白原降解，降低血液黏稠度，提高脑组织抗缺氧力。用法：丹参注射液10～20ml加入5%葡萄糖液500ml或低分子右旋糖酐500ml，静脉滴注，每日1次，10～15天为一疗程。也可2～4ml，肌内注射，每日1次，10天为一疗程。丹参片或复方丹参片，每次口服3片，每日3次，可长期服用。

2. 川芎嗪 主要成分为四甲基吡嗪。药理研究表明：川芎嗪能通过血脑屏障，主要分布在大脑半球、脑干等处，对血管平滑肌有解痉作用，能扩张小血管，减小脑血管阻力，增加脑血流量，改善微循环；川芎嗪能降低血小板表面活性及聚集性，对已形成的血小板聚集有解聚作用，能抑制ADP对血小板的聚集作用；川芎嗪对血管内皮细胞有保护作用，对缺血、缺氧引起的脑水肿有较好的防治作用；川芎嗪作为一种钙拮抗剂，可改善脑缺血后再灌注后的能量代谢、电生理及线粒体功能，可抗自由基的氧化作用，对脑缺血及再灌注后神经细胞功能有保护作用。用法：川芎嗪注射液80～160mg加入5%葡萄糖液500ml，静脉滴注，每日1次，10～15天为一疗程。川芎嗪片口服，每日3次，每次0.1～0.2g，可长期服用。

（九）防治脑水肿

一旦发生脑血栓形成，很快出现缺血性脑水肿，其包括细胞毒性水肿和血管源性水肿。脑水肿进一步加剧神经细胞的坏死，严重大块梗死者，还可引起颅内压增高，发生脑疝致死。所以缺血性脑水肿不仅加重脑梗死的病理生理过程，影响神经功能障碍的恢复，还可导致死亡。因此，脑血栓形成后，尤其梗死面积大、病情重或进展型卒中、意识障碍的患者应及时积极治疗脑水肿。防治脑水肿方法包括使用高渗脱水剂、利尿剂和白蛋白，控制入水量等。

1. 高渗性脱水治疗 通过提高血浆渗透压，造成血液与脑之间的渗透压梯度加大，脑组织水分向血液移动，达到脑组织脱水作用；高渗性血液通过反射机制抑制脉络丛分泌脑脊液，使脑脊液生成减少；由于高渗性脱水最终通过增加排尿量的同时，也加速排泄梗

死区代谢产物。最后减轻梗塞区及半暗带水肿，挽救神经细胞，防止脑疝产生危及生命。缺血性脑水肿的发生和发展尽管是一个严重的并发症，但也是一个自然过程。在脑血栓形成后的10天以内脑水肿最重，只要在此期间在药物协助下，加强脱水，经过一段时间后，缺血性脑水肿会自然消退。

(1) 甘露醇　是一种己六醇。至今仍为最好、最强的脱水剂。其主要有以下作用：快速注入静脉后，因它不易从毛细血管外渗入组织，而迅速提高血浆渗透压，使组织间液水分向血管内转移，产生脱水作用；同时增加尿量及尿 Na^+、K^+ 的排出；还有清除各种自由基的作用，减轻组织的损害。静脉应用后在10分钟开始发生作用，2～3小时达高峰。用法：根据脑梗死的大小和心肾功能状态决定用量和次数。一般认为最佳有效量是每次0.5～1g/kg，即每次20%甘露醇125～250ml静脉快速滴注，每日2～4次，直至脑水肿减轻。但是，小灶梗死者，可每日1次；或心功能不全者，每次125ml，每日2～3次。肾功能不好者尽量减少用量，并配合其他利尿剂治疗。

(2) 甘油　甘油为丙三醇，其分子量为92，有人认为甘油优于甘露醇，由于甘油可提供热量，仅10%～20%无变化地从尿中排出，可减少导致水电解质紊乱与反跳现象。可溶于水和酒精中，为正常人的代谢产物，大部分在肝脏内代谢，转变为葡萄糖、糖原和其他碳水化合物，小部分构成其他酯类。甘油无毒性，是目前最常用的口服脱水剂。其治疗脑水肿的机制，可能是通过提高血浆渗透压，使组织水分（尤其是含水多的组织）转移到血浆内，因而引起脑组织脱水。最初曾用于静脉注射以降低颅压。现认为口服同样有效。用药后30～60min起作用，治疗作用时间较甘露醇稍晚，维持时间短，疗效不如前者。因此有时插在上述脱水剂2次给药之间给予，以防止“反跳现象”。口服甘油无毒，在体内能产生比等量葡萄糖稍高的热量，因此，尚有补充热量的作用，且无“反跳现象”。Contoce认为甘油比其他高渗剂更为理想，其优点有：①迅速而显著地降低颅内压；②长期重复用药无反跳现象；③无毒性。甘油的副作用轻微，可有头痛、头晕、咽部不适、口渴、恶心、呕吐、上腹部不适及血压轻度下降等。由于甘油可引起高血糖和糖尿，故糖尿病患者不宜使用。甘油过大剂量或浓度大于10%时，可产生注射部位的静脉炎，或引起溶血、血红蛋白尿、甚至急性肾功能衰竭等副作用。

甘油自胃肠道吸收，临床上多口服，昏迷患者则用鼻饲，配制时将甘油溶于生理盐水内稀释成50%溶液，剂量每次0.5～2g/kg，每天总量可达5g/kg以上。一般开始剂量1.5g/kg，以后每3小时0.5～0.7g/kg，一连数天。静脉注射为10%甘油溶液500ml，成人每日10%甘油500ml，共使用5～6次。

2. 利尿剂　主要通过增加肾小球滤过，减少肾小管再吸收和抑制肾小管的分泌，达到增加尿量，造成机体脱水，最后使脑组织脱水。同时还可控制钠离子进入脑组织减轻脑水肿，和控制钠离子进入脑脊液，以降低脑脊液生成率的50%左右。但是，上述作用必须以肾功能正常为前题。

(1) 速尿　又称呋塞米（furosemide）、利尿磺酸、呋喃苯氨酸、速尿灵、利尿灵等。是作用快、时间短和最强的利尿药，主要通过抑制髓袢升支 Cl^- 的主动再吸收而起作用。注射后5分钟起效，1小时达高峰，并维持达3小时。对合并有高血压、心功能不全者更佳。如患者有肾功能障碍或用较大剂量甘露醇后效果仍不佳时，可单独或与甘露醇交替应用本药。用法：每次20～80mg，肌内注射或静脉推注，每日2～4次。口服者每次20～

80mg，每日2～3次。其副作用为电解质紊乱、过度脱水、血压下降、血小板减少、粒细胞减少、贫血、皮疹等。

（2）利尿酸 又称依他尼酸（ethacrynicacid）、edecrin。作用类似于速尿。应用指证同速尿。用法：每次25～50mg加入5%葡萄糖或生理盐水100ml，缓慢滴注。3～5天为1疗程。所配溶液在24小时内用完。可出现血栓性静脉炎、电解质紊乱、过度脱水、神经性耳聋、高尿酸血症、高血糖、出血倾向、肝肾功能损害等副作用。

3．白蛋白 对于严重的大面积脑梗死引起的脑水肿，加用白蛋白，有明显的脱水效果。用法：每次10～15g，静脉滴注，每日或隔日1次，连用5～7天。本药价格较贵，个别患者有过敏反应，或造成医源性肝炎。

（十）神经细胞活化剂

至今有不少这类药物实验报告有一定的营养神经细胞和促进神经细胞活化的作用，主要对于不完全受损的细胞起作用，个别报道甚至认为有极佳效果。但是，在临床实践中，并没有明显效果，而且价格较贵。

1．脑活素（cerebrolysin） 主要成分为动物脑（猪脑）水解后精制的必需和非必需氨基酸、单胺类神经介质、肽类激素和酶前体。据认为该药能通过血脑屏障，直接进入神经细胞，影响细胞呼吸链，调节细胞神经递质，激活腺苷酸环化酶，参与细胞内蛋白质合成等。用法：20～50ml加入生理盐水500ml，静脉滴注，每日1次，10～15天为1疗程。

2．胞二磷胆碱（cytidine diphosphate choline） 在生物学上，胞二磷胆碱是合成磷脂胆碱的前体，胆碱在卵磷脂的生物合成中具有重要作用，而卵磷脂是神经细胞膜的重要组成部分。胞二磷胆碱还参与细胞核酸、蛋白质和糖的代谢，促使葡萄糖合成乙酰胆碱，防止脑水肿。用法：500～1 000mg加入5%葡萄糖液500ml，静脉滴注，每日1次，10～15天为1疗程。250mg，肌内注射，每日1次，每个疗程为2～4周。少数患者用药后出现兴奋性症状，诱发癫痫或精神症状。

3．活脑灵（fonzylane） 主要成分为buflomedil hydrochloride，主要作用：①阻断α-肾上腺素能受体；②抑制血小板聚集；③提高及改善红细胞变形能力；④有较弱的非特异性钙拮抗作用。用法：200mg加入生理盐水或5%葡萄糖液500ml，静脉缓慢滴注，每日1次，10天为1疗程。也可肌内注射，每次50ml，每日2次，10天为1疗程。但是，产妇和正在发生的出血性疾病者禁用。少数患者可有肠胃不适、头痛、眩晕及肢体烧灼痛感。

（十一）其他内科治疗

由于脑血栓形成的主要原因系高血压、高血脂、糖尿病、心脏病等内科疾病，或发生脑血栓形成时，大多合并许多内科疾病。但是，并发严重的内科疾病多见于脑干梗死和较大范围的大脑半球梗死。有时，患者由于严重的内科合并症如心功能衰竭、肺水肿及感染、肾功能衰竭等致死。因此，在针对性治疗脑血栓形成外，还应治疗合并的内科疾病。

1．调整血压 急性脑梗死患者一过性血压增高常见，因此降血压药慎用。国外平均血压（MBP,〔收缩压+舒张压×2〕÷3）>130mmHg或收缩压（SBP）>220mmHg，可谨慎应用降压药。一般不主张使用降压药以免减少脑血流灌注，加重脑梗死。如血压低，应查明原因是否为血容量减少，补液纠正血容量，必要时应用升压药。对分水岭梗死，则应对其病因进行治疗，如纠正低血压、治疗休克、补充血容量、对心脏病进行治疗等。

2．控制血糖 临床和实验病理研究证实，高血糖加重急性脑梗死及局灶性缺血再灌

注损伤，故急性缺血性脑血管病在发病24小时内不宜输入高糖，以免加重酸中毒。有高血糖要纠正，低血糖亦要注意，一旦出现要控制。

3．心脏疾病预防 积极治疗原发的心脏疾病。但严重的脑血栓形成可合并心肌缺血或心律紊乱，严重者出现心力衰竭者，除了积极治疗外，补液应限制速度和量，甘露醇应半量应用，加用利尿剂。

4．保证营养与防治水电解质及酸碱平衡 出现球麻痹或意识障碍的患者主要靠静脉输液和胃管鼻饲或经皮胃管补充营养。应该保证每日的水电解质和能量的补给。在应用葡萄糖的问题上，尽管国内外的动物实验研究认为高血糖和低血糖对脑梗死有加重作用，但是，也应保证每日的需要量，如有糖尿病或反应性高血糖者，在应用相应剂量的胰岛素下补给葡萄糖。对于不能进食和长期大量使用脱水剂者，每天检测血生化，如有异常，及时纠正。

5．防治感染 对于严重瘫痪、球麻痹、意识障碍者，容易合并肺部感染，可常规使用青霉素320万单位加入生理盐水100ml，静脉滴注，每日2次。如果效果不理想者，应根据痰培养结果及时改换抗生素。对于严重的球麻痹和意识障碍者，由于自己不能咳嗽排痰，应尽早作气管切开，以利于吸痰，这是防治肺部感染的最好办法。

6．加强护理 由于脑血栓形成患者在急性期大多数不能生活自理，定期每2小时翻身1次，加拍背部协助排痰，防止褥疮和肺部感染的发生。

（十二）外科治疗

颈内动脉和大脑中动脉血栓形成者，可出现大片脑梗死，且在发病后3～7天期间，可因缺血性脑水肿，导致脑室受压、中线移位及脑疝发生，危及生命。此时，应积极进行颞下减压和清除梗死组织，以挽救生命。

（十三）康复治疗

主张早期进行康复治疗，即使在急性期也应注意到瘫痪肢体的位置。病情稳定者，可以尽早开始肢体功能锻炼和语言训练。这既可明显地降低脑血栓形成患者的致残率，也可减少并发症和后遗症如肩周炎、肢体挛缩、废用性肌萎缩、痴呆等。

七、预后与防治

总而言之，尽管有许多层出不穷的各种治疗脑血栓形成的药物和开展血管介入性溶栓治疗，但至今仍无公认有特效的方法治疗脑血栓形成。脑血栓形成也有自限性自然恢复。脑血栓形成的恢复程度取决于病变的部位和大小，局部侧支开放程度，及时合理性治疗，防治合并症，早期康复治疗等。脑血栓形成患者的病死率为20%～30%，致残率为30%～50%，复发率为40%～50%。因此，对于脑血栓形成患者来讲，主要仍在于预防。尤其在发病后，容易复发，且每次复发均较前一次严重。一般认为发病至第3次时，近100%遗留不同程度的后遗症。预防复发是综合性的，除了长期应用脑血管病药物外，应积极治疗导致脑血栓形成的内科疾病，生活上应低糖、低脂和低盐饮食，防止过度疲劳和情绪剧烈波动等。

（包仕尧 温仲民）

临床病例讨论

病历摘要 男性，65岁，2001年4月8日外出时突然头痛、眩晕、口齿不清、流口水，随后左侧肢体不能活动，伴有恶心、呕吐，入当地农村医院诊治，考虑脑血管意外，给以甘露醇脱水后转入我院。入院体检：深昏迷，体温38.8℃，血压180/100mmHg，双眼固定向左凝视，双瞳孔小，2.0mm，眼底动脉硬化Ⅱb，无出血，视乳头无水肿，压眶刺激双眼不闭合、鼻唇沟浅，四肢无活动呈僵直状、双侧Babinskin征（+）。双肺呼吸音粗糙，其他心脏、腹部检查无异常，发病当天脑CT未见异常。有糖尿病史10余年，发现高血压5年，均在服药控制。入院诊断“脑桥梗死、高血压病、糖尿病”。给予脱水、降纤和抗凝治疗3天后患者神志转清，病情稳定，病程第15天MRI证实脑桥梗死伴出血（图11-11），停用抗凝剂，病情持续好转。住院38天复查MRI脑桥梗死范围变小，出血吸收（图11-12），意识完全清醒，右侧周围性面瘫，眼球活动好，双瞳孔正常大小，不完全运动性失语，左侧中枢性上、下肢瘫，上肢肌力0°、下肢3°伴感觉障碍，右侧上、下肢肌力4°，双侧Babinskin征（+）。

治疗经过 ①规范的重症脑血管疾病基础护理，包括吸氧、禁食—鼻饲流汁、尿路护理，心电、血压、呼吸、血氧饱和度监护；②特殊治疗：巴曲酶（冬菱克栓酶，总量20Bu）和低分子肝素（速避凝0.4ml皮下注射2次/日，共10天，总量200万单位）合并使用；③抗脑水肿，降低颅内压，甘露醇和甘油果糖交替使用；④抗高血压、高血糖，控制感染等；⑤注意静脉补液量和补充营养成分，及时监测肝、肾等重要脏器功能和纠正电解质、酸碱平衡紊乱。

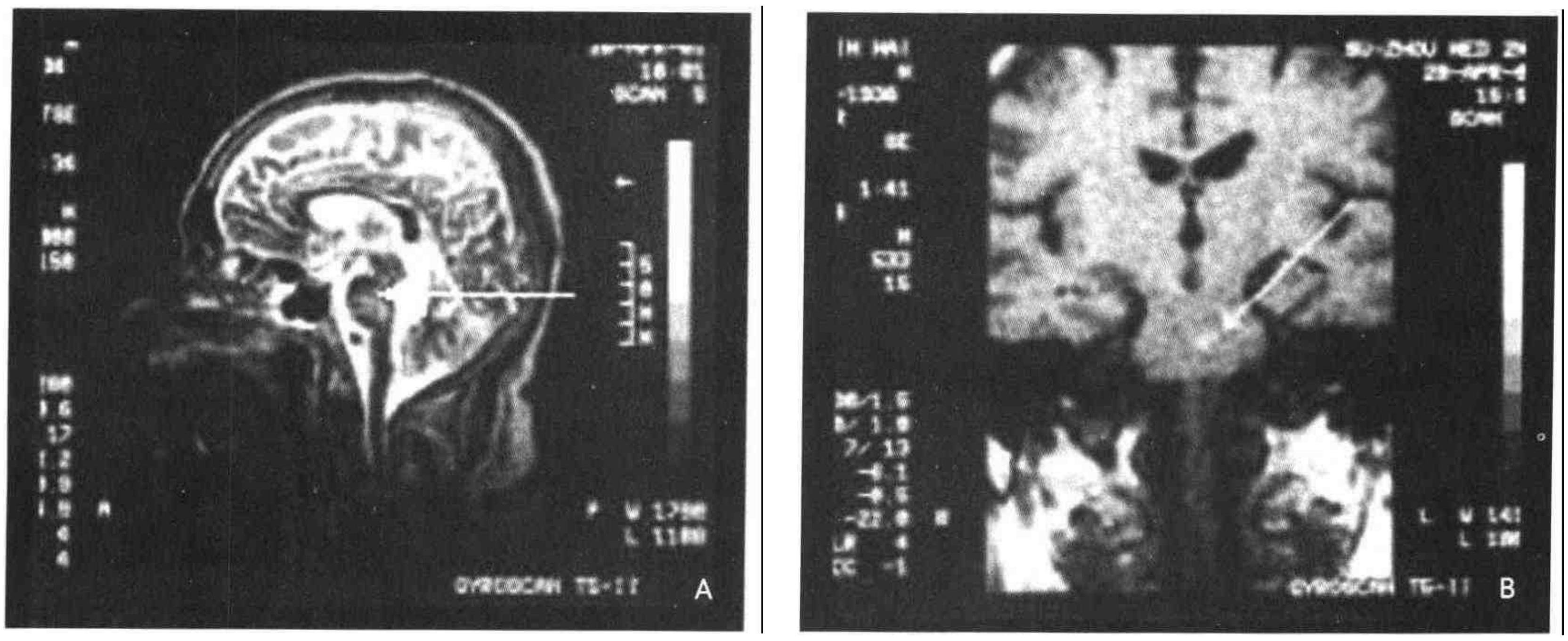


图11-11 发病后15天MRI示脑干梗死伴出血 A. 矢状位 B. 冠状位

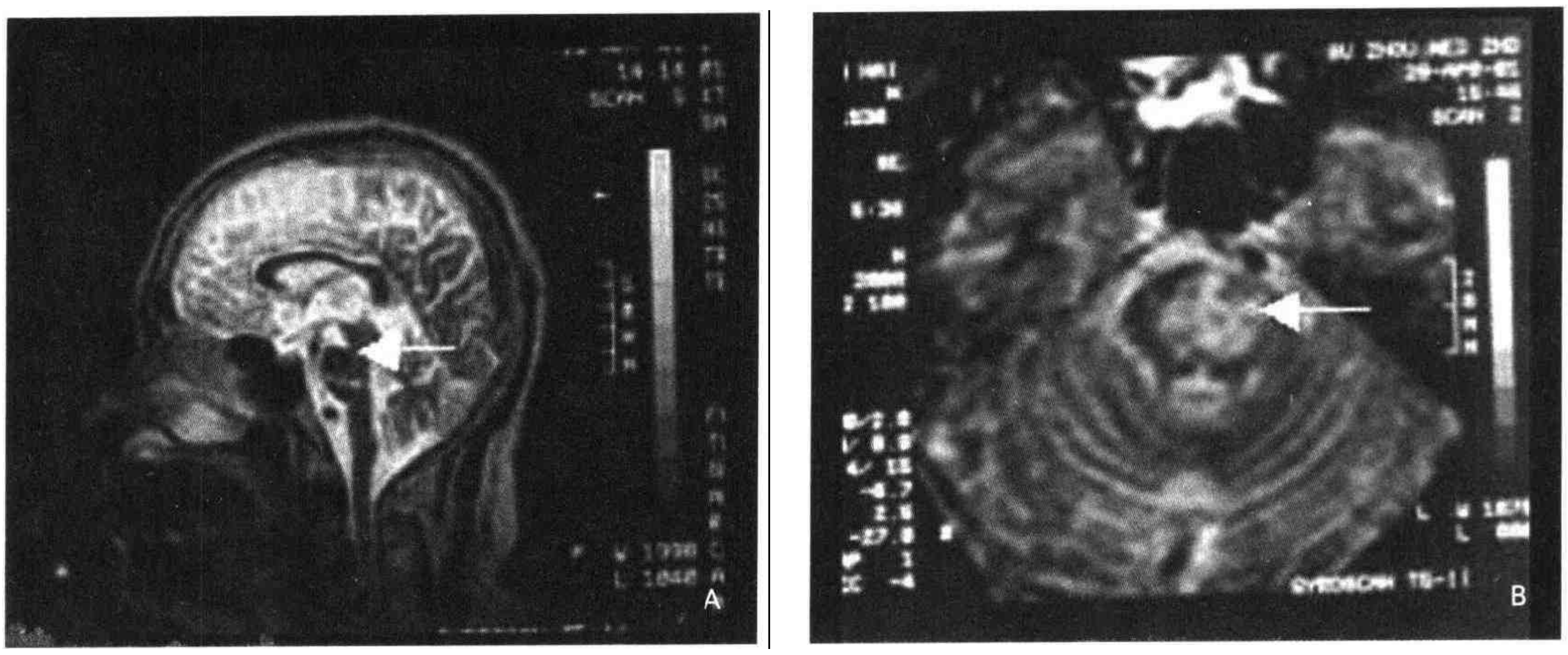


图 11-12 发病后38天 MRI 示脑干梗死伴出血明显吸收 A. 矢状位 B. 冠状位

讨论 根据突然头痛、眩晕、口齿不清、流口水，随后左侧肢体不能活动，伴有恶心、呕吐等主诉，入院时有周围性面瘫，双眼向左凝视，先有左侧肢体瘫，意识丧失后四肢瘫，双侧 Babinskin 征（+）的体征，可以定位于脑桥，且先波及右侧桥脑后波及左侧。患者起病突然，病情急剧发展，符合脑卒中，发病当天脑 CT 未发现异常排除了出血性脑卒中的可能。临床表现波及右侧面神经核、展神经核、皮质脊髓束、脑桥小脑束、内侧纵束、内侧丘系等，故首先考虑右脑桥继而左脑桥梗死，其供血来源于基底动脉和旁中央动脉。因其供血来源基底动脉，旁中央支无侧支循环的解剖结构，使脑干梗死具有起病急、预后差的特征。当前脑梗死的特殊治疗有溶栓、降纤和抗凝三种方法，常规分开使用或相继使用，但该病例经降纤合并抗凝治疗加上抗脑水肿的措施，病情很快得到控制，3 天后意识转清，体征明显减轻，第 15 天 MRI 有梗塞灶内出血，提示血流已有再灌注，这与降纤加上抗凝同时治疗有关，因在病程中无病情加重的临床表现，故可以说该患者的血管再通后血流灌注造成的出血未造成病情加重的后果，在颅内和躯体也没有出血现象，提示降纤和抗凝同时使用是可以尝试的一种方法，特别是病情严重，在得到患者家属同意的情况下可以应用。

患者是一位高血压、糖尿病患者，又有长期吸烟史，同时具备脑卒中的三高危险因素，又在高发年龄中，故今后 1～2 级预防应严格控制高血压、糖尿病和戒烟及抗血小板凝集剂长期使用，并定期随诊，必要时给以降纤、抗凝治疗，以防复发。

（包仕尧　温仲民）

第二节 脑栓塞

脑栓塞（cerebral embolism）是指脑动脉被异常的栓子（血液中异常的固体、液体、气体）阻塞，使其远端脑组织发生缺血性坏死，出现相应的神经功能障碍。栓子以血栓栓子

为主，占所有栓子的90%；其次还有脂肪、空气、癌栓、医源物体等。脑栓塞发生率占急性脑血管病的15%～20%，占全身动脉栓塞的50%。

一、病　　因

脑栓塞的栓子来源可分为心源性、非心源性和不明原因性3种。

1．心源性脑栓塞　心源性脑栓塞是脑栓塞中最常见者，占所有脑栓塞的60%～80%。栓子在心内膜和瓣膜产生，并脱落造成脑栓塞。

（1）风湿性心脏病　慢性风湿性心脏病引起的脑动脉栓塞占整个脑栓塞患者的50%以上。在风湿性心脏病患者中，有20%～40%在生前最终发生脑栓塞，或病故后尸检时至少有50%以上有栓塞性脑梗死。风湿性心脏病合并二尖瓣狭窄时，血液在心房内流动缓慢，易促使心房及瓣膜发生血栓形成，而无规律性血流使血栓容易脱落成栓子。合并心房颤动时，心脏更易发生血栓形成，并增加脑栓塞的发生率。由于风湿性心脏病多发生在青年人及本病引起的脑栓塞占各种脑栓塞的比例较高，所以，导致脑栓塞的发病年龄下降，因此，脑栓塞患者在急性脑血管病中，其发病年龄较小。

（2）心房纤颤　心房纤颤是引起心源性脑栓塞的最常见的原因。约20%的心房纤颤有风湿性瓣膜病，约70%为非瓣膜性心房纤颤，其余10%为无明显心脏病的心房纤颤。Framingham研究资料表明心房纤颤造成脑栓塞的危险因素为正常人群的17倍。据一组尸检资料表明各种原因造成的心房纤颤中，15.8%的患者存在左心房血栓，对照组仅1.7%。左心室血栓仅占1%。心房纤颤患者中32.2%发生脑栓塞，随着心房纤颤病程的延长，脑梗死的频率也随之增高。非瓣膜性心房纤颤在60岁以上人群中约占2%～5%，其发生频率随年龄增加而增高。非瓣膜性心房纤颤是心源性脑栓塞的主要原因，据Framingham研究资料提示非瓣膜性心房纤颤引起脑栓塞的频率是正常人群的5倍。非瓣膜性心房纤颤患者中如年龄较大、合并充血性心力衰竭，或高血压、过去有过卒中史则其危险因素增高。甲亢患者10%～30%发生心房纤颤，但仅占非瓣膜性心房纤颤的2%～5%，如包括隐匿性甲亢患者则其比例可高达30%。

（3）心肌梗死　心脏发生心肌缺血性坏死后，由于心内膜变性，以致血小板黏附在心内膜上继而引发血栓形成。如果心肌梗死的面积较大或合并慢性心功能衰竭时，血液循环淤滞，更易发生附壁血栓形成。心肌梗死合并脑栓塞的情况大多数在急性期，而有25%的患者发生在心肌梗死的痊愈期。绝大多数脑栓塞发生在心肌梗死后3周以内。而在晚期因本病继发的脑栓塞则不易与动脉粥样硬化斑快脱落所致的脑栓塞区别。

（4）亚急性细菌性心内膜炎　有20%的患者以脑栓塞为该病的首发症状。在风湿性心脏病或先天性心脏病的基础上，易发生心内膜的细菌感染，细菌附着在心内膜上繁殖，并易导致血小板、纤维蛋白和红细胞聚集，形成含有细菌的血栓。因此，因本病导致的脑栓塞常合并脑脓肿。

（5）非细菌性血栓性心内膜炎　本病引起的脑栓塞占10%。主要见于慢性消耗性疾病如癌症、慢性肾炎、系统性红斑狼疮、肝硬化、肺结核等。其中以癌症患者占大多数，达80%。在上述疾病条件下，心内膜发生病变，使胶原组织与血小板、红细胞及纤维蛋白形成血栓。

（6）心脏黏液瘤　肿瘤表面不规则，易合并血栓，且瘤体较脆，所以表面的血栓和肿

瘤块易脱落成栓子。

(7) 其他心脏病　心脏手术后、心功能衰竭、二尖瓣脱垂及心内膜纤维性变性等，可使心内膜或瓣膜发生血栓。

2. 非心源性脑栓塞　是指心脏以外血管来源的栓子造成的脑栓塞。常见以下原因。

(1) 动脉粥样硬化斑块性栓塞　在主动脉或颈动脉发生的粥样硬化斑块及血栓块脱落成栓子，沿颈内动脉或椎动脉流入，发生脑动脉栓塞。

(2) 脂肪栓塞　主要见于长骨骨折或手术，脂肪挤压伤等。

(3) 空气栓塞　主要见于大静脉穿刺、肺叶手术、潜水减压、人工气胸、人工流产、剧烈咳嗽等。

(4) 癌栓塞　某些浸润性生长的恶性肿瘤，破坏血管壁后，癌细胞进入血管，到脑动脉发生栓塞。

(5) 医源性栓塞　在越来越多的血管内介入性诊断和治疗中，有时因质量或技术问题，导管脱落，进入脑动脉，造成栓塞。

3. 不明原因性脑栓塞　有部分脑栓塞患者在临床检查或甚至尸检时，还是未发现栓子的来源。

二、发病机制

栓子进入脑动脉后，向远端移行至比栓子直径小的动脉时，发生阻塞现象，而后造成以下几种变化：①该动脉远端的急性供血中断，该区脑组织发生缺血性变性、坏死及水肿；②受栓子的刺激，该段动脉和周围小动脉反射性痉挛，结果不仅造成该栓塞动脉供血区的缺血，同时因其周围的动脉痉挛，进一步加重脑缺血损害的范围；③动脉栓子向近心端发生继发性血栓形成，扩大脑缺血损害的范围；④首先进入静脉系统的栓子（脂肪栓子、空气栓子）进入右心房后，可能通过未闭的卵圆孔进入左心房。

三、病　　理

以血栓性栓子为例，脑栓塞的病理类似于脑血栓形成。但是，有以下几点不同：①脑栓塞的栓子与动脉壁不黏连，而脑血栓是在动脉壁上形成的，所以栓子与动脉壁黏连不易分开；②脑栓塞的栓子可以向远端移行，而脑血栓的栓子则不能；③脑栓塞所至的梗死灶，有60%以上合并出血性梗死；脑血栓形成所至的梗死灶，合并出血性梗死较少；④脑栓塞往往为多发病灶，而脑血栓形成则为一个病灶。脑栓塞发生时首先出现该动脉所供血区的脑组织发生白色梗死，除神经细胞和胶质细胞外，血管也发生坏死。当栓子自身萎缩并被血流冲击后，栓子比原阻塞处的管腔小时，又被血流进一步冲向远端，这样使得部分血管再通，恢复血流。这时梗死区周围的小血管已坏死，而导致血液外渗，出现出血性梗死。此时，梗死面积加大，水肿加重，脑回肿胀变薄，呈棕红色。病灶切面可见梗死中心呈白色软化，周围有点状或片状出血，尤其在皮质和皮质下明显。严重时出现高颅压，甚至发生脑疝。在后期，梗死由软化发展至液化，被吸收后，大面积者留有空洞，小面积者形成疤痕。病灶周围有含铁血黄素。血栓栓塞患者病故后，部分尸解找不到栓子，但可发现栓子来源的地方。

炎性栓子除了造成缺血性脑梗死外，因含有细菌引起局灶性脑炎或/及脑脓肿，病灶

有明显的炎性改变。如果炎症严重者，可发生动脉瘤并破裂导致继发蛛网膜下腔出血。空气栓塞往往是多发性的，尸解时一般找不到栓子。癌栓子者，可发现局部肿瘤生长及周围明显水肿。

四、临床表现

任何年龄均可发病，风湿性心脏病引起者以中青年为多，冠心病及大动脉病变引起者以中老年为多，但平均发病年龄较轻。女性多于男性，这是因为女性患风湿性心脏病较多的缘故。2/3 在动态下突然发病，1/3 在夜间睡眠中发病。大多在无前驱症状下，突然发病，常在数秒或数十秒内症状达高峰，是所有脑血管病中发病最快者。多属完全性卒中。少部分患者在几天内呈阶梯式进展恶化，这是由于反复栓塞所致。脑栓塞的临床表现取决于被栓塞的动脉。也可因多动脉性栓塞而表现复杂。部分患者在发病时有短暂的意识障碍、头痛、头晕及抽搐；因 80%的栓塞发生在颈内动脉系统，其临床表现为失语、眼球凝视麻痹、面瘫、肢体瘫痪、感觉障碍。少数在椎基底动脉系统发生者，表现为复视、口舌麻木、眩晕、共济失调、交叉性瘫痪、意识障碍等。严重者因较大动脉被栓塞致大块脑梗死，或多发栓塞者，发病后 3～5 天左右病情加重，甚至因高颅压引起脑疝致死。少量的空气栓塞，症状在短期内可完全消失；量大者，病情重，甚至在短期内死亡。其他类型的栓塞表现与血栓栓塞相似。

大多数患者可查出原发疾病的病史和临床表现，以风湿性心脏病、冠心病和动脉粥样硬化为多。部分有明显的病史如心脏手术后、长骨骨折、大血管穿刺术后等。如果合并其他部位栓塞者，还表现为相应症状如胸痛、咯血、呼吸困难、腹痛等。

五、辅助检查

脑 CT 扫描可发现低密度影；脑 MRI 提示病灶区呈长 T_1、长 T_2 信号。脑脊液检查大多数正常；但如果为大片梗死或出血性梗死时，颅内压增高，脑脊液可有红细胞；炎性栓塞时，脑脊液的白细胞增加。心电图可发现心律失常、心肌损害等。胸部 X 线检查可见心脏扩大。脑电图无特异性改变。

六、诊断与鉴别诊断

在无前驱症状下，动态中突然发病并迅速达高峰，有明确的定位症状和体征；如询查出原发病如心脏病、动脉粥样硬化、骨折、心脏手术、大血管穿刺术等原因可确诊。脑 CT 和 MRI 能协助明确脑栓塞的部位和大小。腰椎穿刺检查有助于了解颅内压、炎性栓塞及出血性梗死。脑栓塞应注意与其他类型的急性脑血管病区别。尤其是出血性脑血管病，其主要靠脑 CT 和 MRI 检查加以区别。

七、治　疗

积极改善侧支循环、减轻脑水肿、防治出血和治疗原发病。

1. 脑栓塞治疗　其治疗原则与脑血栓形成相同。但应注意：①由于容易合并出血性梗死或出现大片缺血性水肿，所以，在急性期不主张应用较强的抗凝和溶栓药物如肝素、双香豆素类药、尿激酶、t—PA、抵克立得等；②由心源性所致者，有些伴有心功能不全，

在用脱水剂时应酌情减量，甘露醇与速尿交替使用；③其他原因引起的脑栓塞，要有相应的治疗。如空气栓塞者，可应用高压氧治疗。脂肪栓塞者，加用5%碳酸氢钠250ml，静脉滴注，每日2次；也可用小剂量肝素10～50mg，每6小时1次；或10%酒精溶液500ml，静脉滴注，以求溶解脂肪作用；④出现大片脑梗死，明显脑水肿，高颅压甚至脑疝者，应积极作颞下减压，以挽救生命。

2. 原发病治疗　针对性治疗原发病是有利于脑栓塞的恢复和防止复发。如先天性心脏病或风湿性心脏病者，有手术适应证者，应积极手术治疗；有亚急性细菌性心内膜炎者，应彻底治疗。有心律失常者，努力纠正。骨折患者，减少活动，稳定骨折部位。急性期过后，针对血栓栓塞容易复发，可长期使用小剂量的阿司匹林、双香豆素类药物或抵克立特；也可经常检查心脏超声，监测血栓块大小，以调整抗血小板或抗凝药物。

八、预后与防治

脑栓塞的病死率为20%，主要是由于大块梗死和出血性梗死引起大片脑水肿、高颅压而致死；或脑干梗死直接致死；也可因合并严重心功能不全、肺部感染、多部位栓塞等导致死亡。多数患者有不同程度的神经功能障碍。有20%的患者可再次复发。

（包仕尧　邵国富）

第三节　腔隙性脑梗死

腔隙是用来描述深层梗死后脑组织坏死吸收遗留的小腔隙。1838年Dechambre首先使用“腔隙”这个名词。腔隙性脑梗死的发生率很高，在脑梗死中大约占20%。在影像学上它与小量脑出血吸收后病灶甚至扩大的Virchow－Robin间隙很难区别，但这种情况很少见。在早期研究中，它大多归因于高血压病引起的特殊的动脉疾病，虽然尸检也发现有一些其他病因如栓塞。起先，因为其主要发生于运动通路或丘脑，故其临床症状看上去相对单一，引起纯运动或纯感觉性卒中。在有效的脑显像技术发明之前，诊断和治疗腔隙性脑梗死都是困难的，诊断主要依靠其临床表现。随着高质量显像技术的发明，很快在更广的范围内发现小的深层梗死，并伴有相应症状，这些部位有脑干、部分丘脑、基底节、放射冠区、半卵圆，甚至跨越整个丘脑或内囊。“腔梗”这个名词被普遍应用在任何小的深层病损。Marie归纳了腔梗的临床特点，提出了腔梗的概念和分类，但他把部位局限于内囊和豆状核。Fisher则详细描述了纯运动、纯感觉、感觉运动性、偏侧共济失调、共济失调轻偏瘫、手笨拙综合征等腔梗类型。

一、定　　义

是指脑动脉的深穿支闭塞引起的小的梗死。不能用来定义非血管源性损害，也不能用于大的梗死灶的一部分如MCA栓塞。主要脑动脉主干影响其深穿支引起的深层梗死也排除在外。

二、病因及发病机制

1. 微小动脉粥样硬化　被认为是症状性腔梗最常见的发病机制，在慢性高血压患者

中常见。在非高血压患者，多见于颈内动脉颅外段和基底动脉，在晚期高血压患者中，粥样硬斑甚至在 100～400μm 的小动脉中也能发现，引起动脉狭窄和闭塞。颈动脉粥样斑块，尤其是多发性斑块可能是腔隙性脑梗死的病因之一。

2．透明质脂肪样变和纤维蛋白样坏死　透明质脂肪样坏死见于 <200μm 的深穿支，引起的梗死灶大多数是无症状的，被认为是严重高血压纤维蛋白样坏死与慢性高血压微小动脉粥样硬化的中间环节。

3．Charcot－Bouchard 动脉瘤　在腔梗中的作用尚不明确，透明质脂肪样变是 C－B 动脉瘤的最终阶段，其作用可能比 C－B 动脉瘤更大，但未得到证实。

4．其他原因　微栓子（无动脉病变）、胆固醇栓塞在病理检查中时有发现。甚至红细胞增多症也被认为是腔梗的原因，还有抗磷脂抗体，最近研究试图将颈动脉颅外段狭窄引起的深层梗死和血流动力学相联系，虽猜测其机制是血流灌注不足，但不能肯定梗死由颈动脉栓子还是严重的动脉狭窄引起。淀粉样蛋白变性可引起动脉狭窄导致小的梗死。其他疾病如慢性脑膜炎、神经梅毒等也可引起血管病变，病因未明的如结节性多动脉炎、肉芽肿性血管炎、自身免疫性疾病如狼疮、吸毒特别是可卡因。

三、病 理 解 剖

累及血管内径在 100～400μm，梗死灶直径 0.2～15mm。梗死部位主要在基底节（特别是壳核、丘脑）、内囊和脑桥的白质，以及脑回的白质。大多数腔梗位于豆纹动脉分支，大脑后动脉的丘脑深穿支，基底动脉的旁中央支供血区。阻塞常发生在深穿支的前半部分，因而梗死灶均较小，大多数内囊梗死灶在 2～3 mm。

四、临 床 特 点

最主要的危险因素是高血压和糖尿病，腔梗患者中高血压的发病率约 75%，糖尿病为 25%～35%，合并腔梗者与无腔梗者比较，胰岛素、C 肽水平显著升高，而胰岛素敏感指数明显降低（$P<0.05$），提示胰岛素抵抗（IR）与糖尿病腔梗有密切关系。60 岁以上房颤患者中腔梗发生率低（5%），和一般中风人群相似，梗死病灶多位于外周，多为小的栓塞。有 TIA 病史者接近 20%，和大动脉梗死比较发生次数多，每次 TIA 神经功能缺损时间长，首次 TIA 与末次 TIA 或梗死间隔时间短。进展性梗死占 30%，通常是首发症状加重，有时累及起先未累及的肢体。腔梗通常呈现典型的局灶症状，但在典型的运动或感觉发作患者中也可表现出非定位体征，情绪易变被认为是多发性腔梗的症状之一，26%的患者有此症状，有的患者可以仅表现为此症状而 CT 阴性。

几种常见的腔梗类型分述如下：

1．腔隙状态　由 Marie 提出，症状包括多次腔梗后进行性加重的偏瘫、平衡障碍、二便失禁、假性延髓麻痹、小脑步态。由于有效的控制血压和其他治疗，现在已很少见。

2．纯运动发作　最常见，占 1/2～2/3，是最先被认识和完整描述的。见于放射冠、内囊、脑桥、延髓锥体束。最常位于内囊，以后肢为主。内囊后肢腔梗范围从膝部至后肢背部，这个部位的梗死特别是影响到放射冠后也引起共济失调轻偏瘫。内囊前肢腔梗少见，可有共济失调以及一些特殊类型的语言障碍。高血压病是常见原因。临床特点为同侧面部、上下肢同等程度的运动障碍（延髓锥体束腔梗无面部瘫痪），单肢瘫几乎从不由腔

梗引起。根据其临床表现很容易诊断。同一部位的腔梗运动障碍可明显不同，无论是严重程度还是疾病进程。有42%的患者首发时上述有感觉障碍，包括麻木、沉重感、感觉缺失等，但无体征。预后良好，好转占大多数，大部分患者能完全康复。

3. 纯感觉性卒中　是脑干、丘脑或丘脑辐射感觉通路的梗死，主要病变部位在丘脑：①完全性偏身感觉性综合征：以中线为界的偏身感觉障碍，多由丘脑或丘脑皮质通路受损引起；②非完全性偏身感觉性综合征。临床症状为偏身大小、轻重不一的发热、烧灼样、针刺样感觉异常，沉重感等。丘脑性疼痛具有易变性，可以在首发或以后病程中出现，常持续数月，自发或能诱发。特殊感觉障碍如痛觉过敏，不常见但有特异性。预后良好，常在数周内恢复正常。

4. 感觉运动性卒中　罕见。同时累及感觉和运动系统。

5. 共济失调轻偏瘫　各家报道的损害部位不一，有放射冠、内囊后肢、丘脑、豆状核、小脑、脑桥等。临床特点也不一致，常见有轻中度足尤其是踝关节乏力，上肢和面部轻或无，同时伴同侧共济失调。有时起病时伴轻微的短暂的感觉障碍。呈渐进性发展，几小时或一天甚至更长时间才发展至高峰。有的病例症状持久，但有好转，有的轻偏瘫消失而只遗留共济失调。乏力范围对定位无指导意义。所有患者共济失调的程度比瘫痪重。

6. 构音障碍—手笨拙综合征　通常还包括面瘫、痛觉减退，一定程度的手、足乏力等症状，但最终只遗留构音障碍和手笨拙。常见病变部位是内囊前肢。预后良好。

7. 其他常见的临床症状

(1) 运动障碍　①偏身舞蹈—偏身投掷综合征：常见病灶部位是尾状核头部、放射冠连接部、丘脑底核、丘脑。舞蹈症常见于前臂、手；②肌张力障碍：有两种形式，动作性节律性和局限性肌张力障碍；③扑翼样震颤和震颤：病灶部位在基底节、丘脑、内囊、中脑。

(2) 语言障碍　①缄默、失音、口吃：双侧内囊腔梗是缄默的一个原因，多位于内囊膝部或前肢，有时偏瘫极轻，仅表现为言语不能；②语言障碍：内囊膝部和前肢的栓塞，大多为构音障碍，可以进展为缄默，理解力正常。梗死灶相对较大。

(3) 其他大脑高级功能障碍　如注意力、记忆力、理解力下降、反应迟钝、活动减少、定向力障碍。文献报道位于内囊膝部和前肢，丘脑额叶放射损害通过远隔效应可引起额叶症状。尚可引起血管性帕金森综合征（VPS），多以少动—强直为主，特别是双下肢明显，而静止性震颤少见。用左旋多巴替代治疗效果多不明显。

五、辅助检查

1. CT　对于＜2mm的病灶难以发现，尤其病灶在丘脑和脑干。既往文献表明，中风后首次CT扫描的阳性率为39%，复查CT有助于提高阳性率。绝大多数病灶位于内囊后肢和放射冠区。纯运动、感觉运动综合征病灶大于共济失调轻偏瘫、构音障碍—手笨拙综合征及纯感觉性腔梗。对于纯运动性卒中，病灶在内囊的越低下部分则瘫痪越重，与病灶大小无关。增强CT对提高阳性率似乎作用不大。

2. MRI　显然比CT更优越，尤其对脑桥梗塞。对新、旧梗塞的鉴别有意义。增强后能提高阳性率。

3. 血管造影　因为引起腔梗的血管分支口径极小，普通造影意义不大，有可能检出一些血管畸形如动脉瘤。

4．EEG 腔梗对大脑功能的影响小，故EEG异常的发生率低，资料表明CT阳性的患者EEG无明显异常，对诊断或判断预后无价值。

5．诱发电位 取决于梗死的部位，一般情况下只有CT显示梗塞灶较大伴有运动障碍时才可能有异常。

6．血液流变学 多为高凝状态。

六、治疗和预后

尚无特别的治疗方法，主要还应从病因及危险因素着手。抗血小板药如阿斯匹林、抵克立得可以应用，但尚未证实有效，抗凝治疗也未被证实有效。颅外颈动脉狭窄只能被认为是无症状性的，除非它是惟一病因。在急性期收缩压＞190～200mmHg，舒张压＞110～115mmHg才需处理，急性期过后血压须很好控制。心脏疾病（缺血性心脏病、房颤、瓣膜病）和糖尿病作为危险因素必须得到诊断和治疗。当动脉炎是腔梗病因时，不同的动脉炎分别以青霉素、吡嗪酮、抗结核药、糖皮质激素治疗。不同症状的腔梗有其特殊的治疗方法，有运动损害的所有患者，低分子肝素预防深静脉血栓是其原则。运动康复尽可能愈早愈好。感觉性卒中出现痛觉过敏时，可用阿米替林、卡马西平、氯硝安定治疗。有偏侧舞蹈征或肌张力不全时予氟哌啶醇1～5mg，3次/d，可以减轻症状，但不是都有效。总之，重在预防。

预后良好，Marie和Fisher认为是腔梗的特征之一，与下列因素有关：有TIA史提示预后不良，反复发作和有冠心病者则更差。完全性卒中较不完全者差。梗死灶大小也与预后有关，病灶愈小预后相对愈好。急性期死亡大多与并发症有关而非腔梗本身。功能恢复在起先数周内良好，94%的患者在6个月后生活自理。并发症为18%，尿路感染最为常见。1年内复发率约为10%，1年后相似，腔梗患者中有1/4属于复发，尤与高血压相关。

七、临床经验

第一步是确诊腔梗，和其他可能诊断相鉴别。CT、MRI可确诊绝大部分腔梗，尤其是MRI，能发现静止性梗死灶，区别腔梗和其他小的深层高信号。一旦MRI确诊或临床特点符合腔梗而MRI正常，下一步要做的是查找病因，对于腔梗来说这是最重要的。高血压不能认为是惟一病因，虽然颈动脉狭窄和其他血管损害，心源性栓塞，血流动力学改变等作为病因相对少见，但也必须予以明确。病因学研究包括寻找血管危险因素（主要是高血压和糖尿病）和血管异常（通过Doppler和MRA），心源性栓塞（通过ECG和心脏超声），血流动力学检查。腔梗后4年内有23%发展为痴呆（智能减退），可作神经心理学方面的追踪调查。

（包仕尧 周旭平 邵国富）

第四节 大面积脑梗死

尚无明确定义，有称梗塞面积直径大于4.0cm，或梗塞面波及两个脑叶以上者，也有称梗塞范围大于同侧大脑半球1/2或2/3的面积。CT或MRI检查显示梗塞灶以大脑中动脉供血区为多见，其他还有MCA＋ACA，MCA＋PCA等。

一、病因及发病机制

脑动脉硬化、高血压、冠心病、高脂血症、糖尿病、房颤等是其主要危险因素。以脑栓塞更常见，栓子的来源以心源性居多，尤其是房颤患者，心源性脑栓塞的发生机率明显比无房颤者高。伴有颈内动脉、主动脉弓动脉粥样硬化的患者，动脉附着血栓脱落导致栓塞也是常见病因。大面积脑梗死后最重要的病理机制是不同程度的脑水肿，大面积半球梗塞性脑水肿（LHIE）常导致神经病理过程的恶化。颅内压升高和脑组织移位是导致神经症状恶化的两个重要的病理机制。意识障碍是LHIE最早出现的临床改变，颅内压升高由于引起全脑灌注减少和缺血性脑病而降低意识水平，但当颅内压升高尚不足以引起脑灌注减少时，脑组织移位似乎是神经病理过程恶化的主要原因。

二、临床表现

大面积脑梗死系因动脉主干闭塞后导致该动脉供血区脑组织严重缺血缺氧，显著脑水肿导致颅内压增高，故病情一般都较重，死亡率高。患者多为50岁以上的老年人，多在活动状态下急性发病，可能与急性血流动力学改变及心脏或大动脉附着血栓脱落后栓塞有关。主要临床表现有颅高压症状较明显，头痛、恶心、呕吐，不同程度的意识障碍，言语及肢体运动障碍，双眼同向凝视，伴发多种并发症如癫痫、消化道出血等。病情可进行性加重，生命体征不稳，最终可发展为脑疝而死亡。

三、诊断及鉴别诊断

依靠临床表现及影像学检查。头颅CT或MRI检查能早期明确诊断（图11-13、14）。

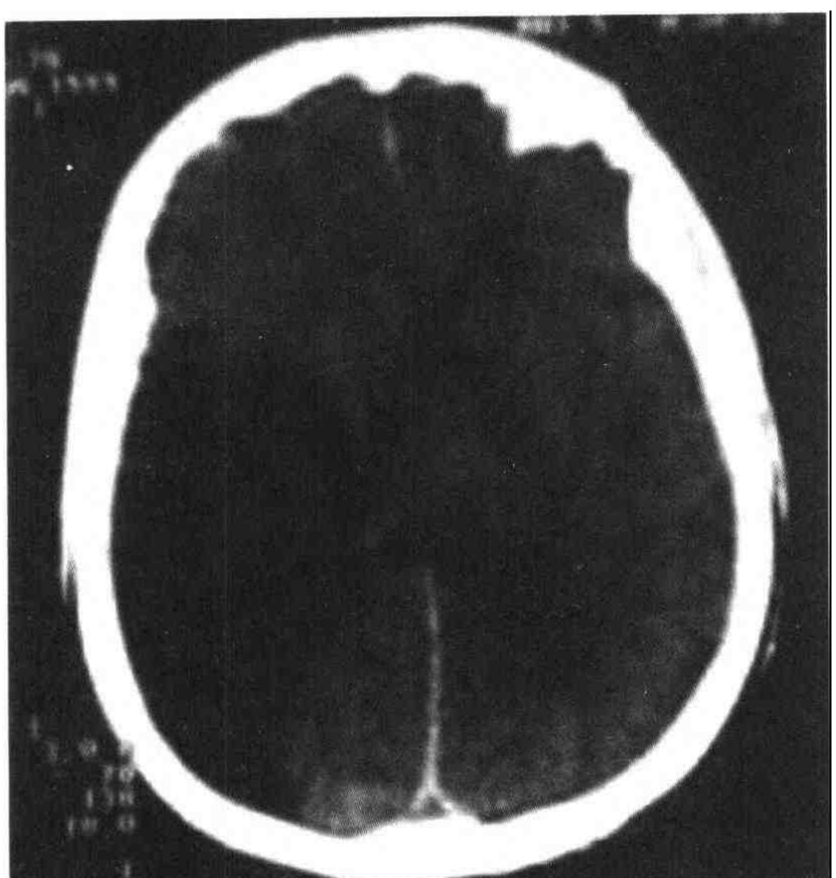


图11-13 右侧MCA区大面积脑梗死第2天的CT所见

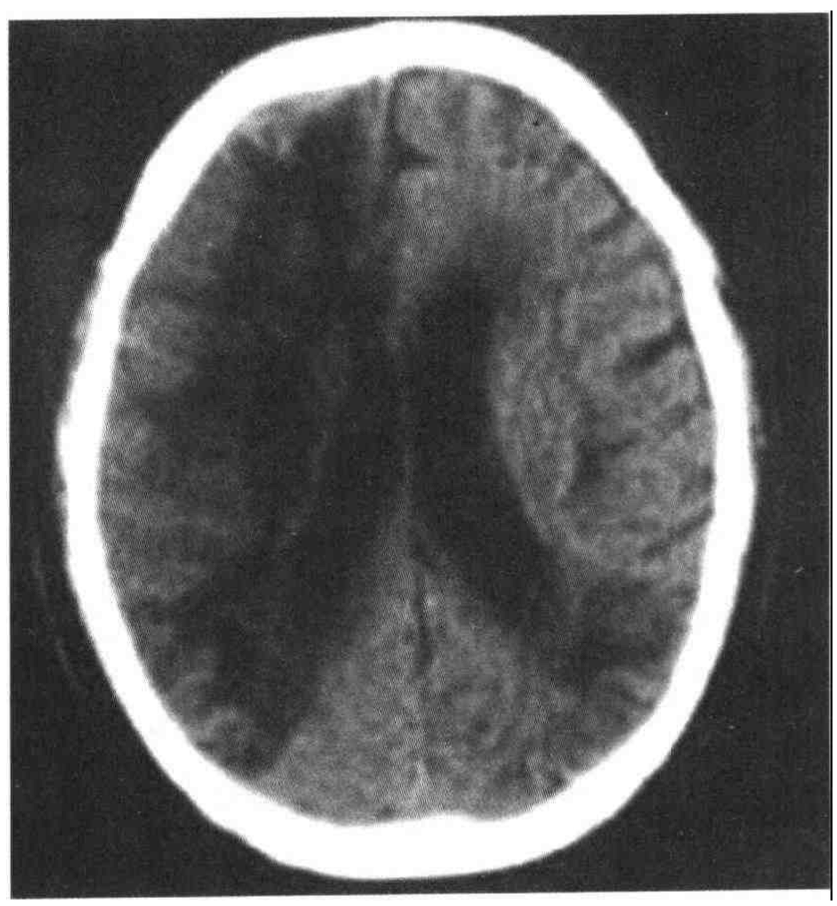


图11-14 右侧MCA区大面积脑梗死第45天的CT所见

CT扫描可提供某些大梗死的早期征象（脑实质密度减低、脑回消失、脑沟模糊、脑室受压），MRI较CT优越，常规MRI最早可在发病后5～6小时显示异常改变，弥散加权MRI

(DWI) 在起病后 1～2 小时即可显示出缺血病灶。因其病情严重，易误诊为脑出血，必要时应及时复查头颅 CT 或 MRI。

四、治疗和预后

(一) 治疗

1. 积极控制脑水肿，降低颅内压　大面积脑梗死后最重要的病理机制是不同程度的脑水肿，早期死亡的原因主要是继发于脑水肿的脑疝形成。发病 12 小时 CT 有 ICA 远端或 MCA 近端闭塞所致大片脑梗死征象时，24～72 小时将发生严重半球水肿，最早在发病后 20 小时即可出现脑疝，故大面积脑梗死时应积极控制脑水肿，降低颅内压。除常规脱水降颅压药物以外，如果以提高存活率为治疗目的，应早期考虑外科手术减压，尤其对身体健康的年轻患者。关于手术的最佳时机，一直是悬而未决的问题。以往的减压手术多是在那些被认为不进行手术治疗可能近期将会死亡的患者中进行，现在认为对于药物难以控制的颅高压者应立即手术，尤其是对 50 岁以下的患者。早期的减压手术对控制梗塞灶的扩大，防止继发性脑疝，争取较好的预后至关重要。老年患者由于存在脑萎缩，增加了对脑梗塞后脑水肿的代偿，临床上脑疝症状不明显或中线移位不明显，则也可先予药物降颅压。

2. 溶栓与抗凝　Bollaert 应用尿激酶早期局部动脉内溶栓治疗严重大脑中动脉卒中显示有积极的治疗效果，如能部分或完全再通或出现侧支循环则梗死体积明显缩小，预后较好，未再通或无侧支循环者均出现大块梗死灶，预后较差。但 CT 扫描呈现大面积脑梗死的早期征象时则不宜进行溶栓治疗。有报道认为尼莫地平和肝素联合治疗大面积脑梗死具有良好的协同作用，较单用尼莫地平有更加显著的临床效果。

3. 防治并发症　大面积脑梗死急性期并发症多，对神经功能缺损和预后将产生不利影响。因此，早期发现和处理并发症是急性期处理的重要环节。主要有：①癫痫：大面积脑梗死后易发生癫痫，其中脑栓塞要比脑血栓形成发生率高。发作类型以单纯部分性发作居多，其次为全身性强直-阵挛发作、强直性发作、癫痫持续状态等。对此类患者应尽可能及早控制癫痫发作，对首次发作者应给予抗癫痫治疗 1 个月，频繁抽搐或抽搐时间较长者应按癫痫长期用药。但无论接受抗癫痫治疗与否，仍有可能出现迟发性癫痫发作，故有人提出对首次发作者暂不予抗癫痫治疗，如发作频繁或持续状态者才给予抗癫痫治疗；②心脏并发症：可以引起心肌缺血、心律失常、心力衰竭等。心律失常有房颤、心动过速或过缓、Q-T 间期延长等，常为一过性，随着颅内病变的好转和经过抗心律失常治疗后可在短期内消失；③肺部感染：是常见的并发症之一。大面积脑梗死后由于昏迷、卧床、误吸、全身抵抗力低下等综合原因，易并发肺部感染。呼吸道管理是预防肺部感染的关键，如发生感染宜早期、联合、大剂量应用抗生素，根据痰培养调整抗生素种类；④上消化道出血：是卒中严重并发症之一。呕血、黑便是上消化道出血的重要征象，应尽早检查大便隐血或抽取胃液做隐血试验以早期诊断和处理。急性期可给予预防性用药，一旦发生出血应积极予 H_2 受体拮抗剂、止血药、输血治疗等。

4. 大面积脑梗死后颅内出血转化多见，尤其是心源性栓塞者，溶栓和抗凝治疗增加继发出血的危险性，出血多发生于脑梗死后 1～2 周内，常使临床症状加重，脑 CT 检查是最常用和可靠的检查手段，病情恶化时应及时复查。治疗上按脑出血处理。

（二）预后

一般病情较重，预后较差，急性期死亡率可高达60%以上，绝大多数因脑疝死亡，年轻患者、溶栓再通或侧支循环开放、无并发症、开颅减压手术者预后相对较好。但本病致残率高。大脑中动脉梗塞72小时内MRI测量梗死体积是评估预后的有价值的指标，梗死体积 $< 80cm^3$ 预后良好，梗死体积越大，预后越差。

（包仕尧　周旭平　邵国富）

临床病例讨论

病历摘要　男性，73岁，2001年2月8日晨睡眠时突发左侧肢体无力，言语不能，迅即神志不清，2小时后神志转清。发病后6小时赴我院急诊后收住病房。既往有糖尿病及高血压病史十余年，长期药物控制。两年前有"脑梗死"病史，遗留右侧肢体轻瘫，走路拖行。入院时体检：体温36.5℃，血压160/65mmHg，神志清楚，混合性失语，双瞳孔等大等圆，2.5mm，对光反应灵敏，双眼球活动正常，眼底动脉硬化Ⅱ$_b$，视乳头无水肿，左侧鼻唇沟浅，伸舌偏左，左侧肢体肌力0°，右侧肢体肌力4°。左侧Babinski征（+）。心率42次/分，房颤律，双肺呼吸音粗糙，未闻及明显罗音。发病当天头颅CT示"多发性脑梗塞"(图11-15A)，ECG示"房颤"，空腹血糖7.1mmol/L。入院诊断："脑栓塞、高血压病、糖尿病、房颤"。

治疗经过　入院后予降纤、抗血小板、抗感染、控制血糖、调整血压等治疗，病情未见好转，意识障碍进行性加重，2天后发现左瞳3.5mm＞右瞳2.0mm，对光反应迟钝，同时出现肺部感染、上消化道出血及肝肾功能损害。病程第3天复查头颅CT显示"右侧大脑中动脉及前动脉区大面积脑梗死伴小点状出血（图11-15B)。停用降纤和抗血小板药物，

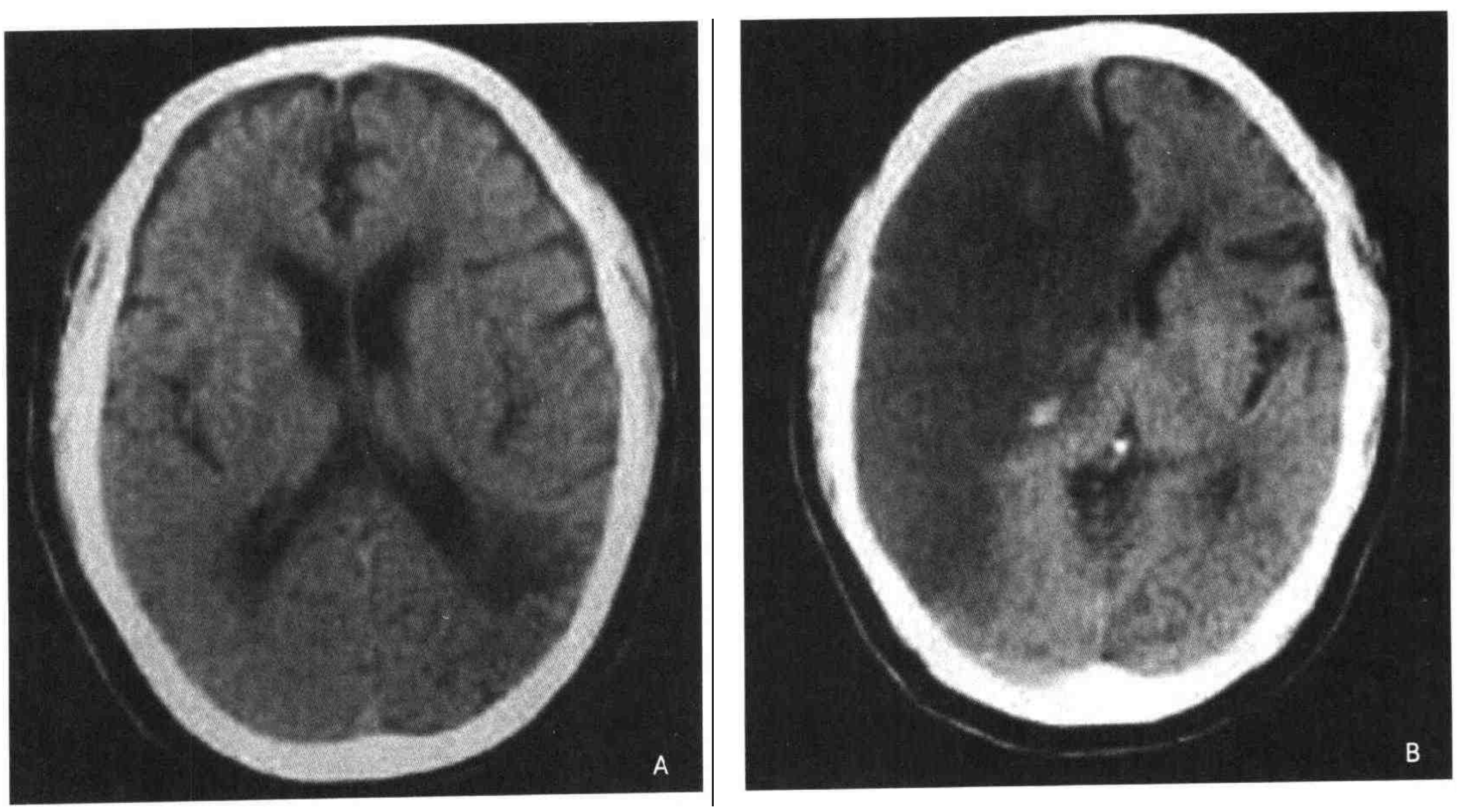


图11-15　大面积脑梗死颅脑CT改变的动态变化　A. 发病后6小时　B. 发病后3天

予加强脱水、抗感染、气管切开、改善肝肾功能、控制血糖及积极对症处理。患者病情逐渐稳定，昏迷20天后神志转清，但肢体瘫痪和失语未恢复，肝肾功能明显改善，血糖基本保持正常，血压稳定，拔除气管套管后呼吸平稳。病程70天复查头颅CT示“右侧大脑半球软化灶，皮层及丘脑结构已清楚显现”（图11-15C）。

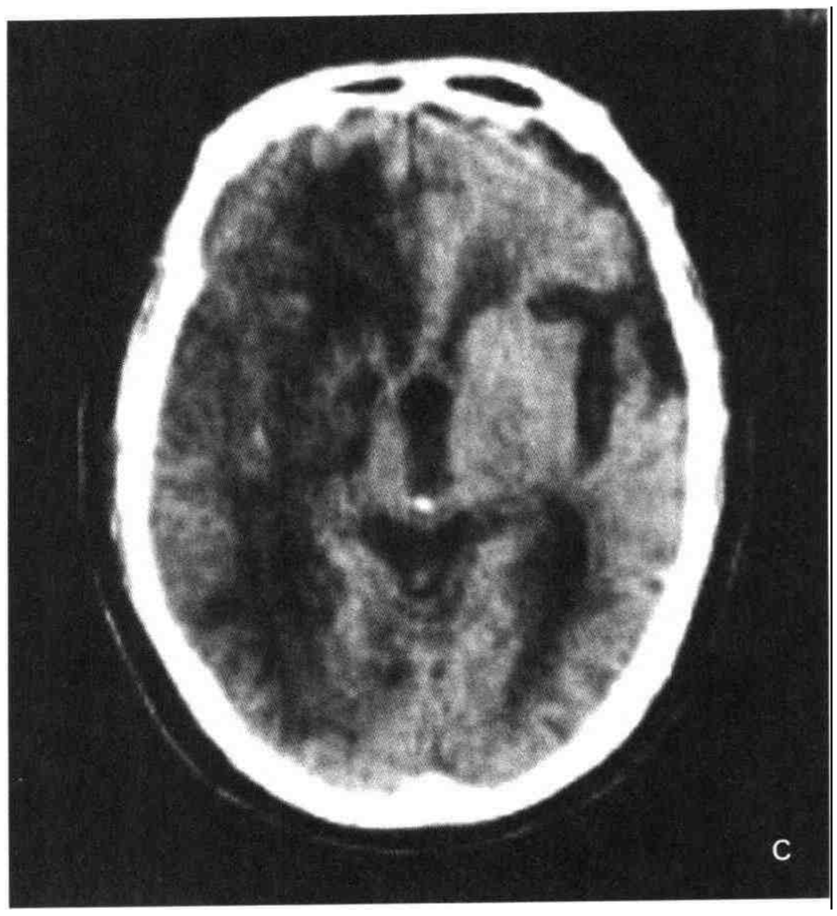


图11-15（续）　大面积脑梗死颅脑CT改变的动态变化　C. 发病后70天。

讨论　患者系73岁老年男性，有房颤病史，突然发病，一过性意识障碍，左侧肢体完全性瘫痪，头颅CT已排除脑出血，因而“脑栓塞”诊断明确。患者起病时短暂的意识障碍，可能与栓子栓塞动脉后引起的一过性全脑血管痉挛有关。发病后进行性意识障碍加重则为缺血性脑水肿所致，而侧支循环开放或血流再灌注进一步加重了脑水肿，出现明显占位效应而形成脑疝。缺血受损的血管壁在侧支循环开放后或再灌注时则发生通透性增高或破裂而出血。此患者发病后左侧肢体完全瘫痪及完全性混合性失语应考虑到大脑中动脉主干或颈内动脉闭塞的可能，如及时复查头颅CT或行DSA明确病情后及早加强脱水降低颅内压或颞下去骨瓣减压则有可能预防脑疝发生。应激性上消化道溃疡合并出血、肺部感染、肝肾功能不全、高血糖等则是大面积脑梗死的常见并发症，应积极防治。本例患者有高血压病、糖尿病、房颤、高胆固醇、高甘油三脂等多种脑血管意外的高危因素，如早期预防如控制血压、血糖、血脂及心室率，长期使用抗凝剂、血小板聚集抑制剂，则有可能预防本病的发生，尤其抗凝剂的应用对心源性脑栓塞的预防作用更好。

（邵国富　程　丰）

第五节　出血性脑梗死

在脑梗死特别是脑栓塞引起的缺血区内常伴有自发性出血性改变（HT），表现为出血性梗死（HI）或脑实质内血肿（PH），PH进一步又可分为梗死区内的PH和远离梗死区的PH。临床上CT检出HT的频率为7.5%～43%，MRI为69%。尸检中证实的为71%，多为脑栓塞，尤其是心源性栓塞。

一、HT的发病机制

（一）闭塞血管自发性再灌注

对该类患者连续脑血管造影发现20天闭塞血管自然再通率高达94.9%，约1/5发生在发病24h以内，约1/3在发病2天以内，约4/5在发病1周以内。引起脑栓塞的栓子质脆，在血流作用下易破裂、溶解而向远端转移，有更高比例的自发性再灌注。因此，有学

者提出“栓子迁移”理论，据报道，脑栓塞平均病程3～4小时就可以出现栓子迁移，大多数在3天内出现栓子移动和血管再通。颈动脉区脑栓塞发生HI的比例约是PH的3～4倍。出血常好发于梗死后早期属深穿支分布的深部白质，推测其机理可能为缺血远端血管因缺血坏死再灌注时在血流的作用下破裂出血。脑血栓形成的闭塞血管自发性再灌注出现较迟且常常是部分再通，故HI的发生率远低于脑栓塞。

（二）侧支循环形成

血管再通可以源于侧支循环开放，这主要是指近皮质的斑片状出血。近86%的HI患者病程第1周就出现CT检查强化剂增强效应，显示HI患者侧支循环较丰富。尸检证实了HI的病理改变，在软脑膜有广泛的侧支循环开放，在梗死灶及近皮质处有沿小血管和毛细血管周围分布的广泛出血。近年来有人认为丰富的逆行侧支也有产生类似闭塞血管再通的结果。侧支循环开放引起HI的可能机制是：脑梗死特别是大面积脑梗死后脑水肿使梗死周围组织毛细血管受压而缺血坏死，内皮损害，等水肿消退、侧支循环开放后，已发生坏死的毛细血管破裂引起梗死周围斑片状出血。

（三）溶栓治疗

溶栓治疗是目前研究最广泛的课题之一，早期、超早期溶栓治疗能促进血管再通，增加侧支循环，缩小梗死范围，但影响溶栓药物疗效和安全性的主要并发症是HT。以rt－PA溶栓治疗为代表，其出血并发症的发生率为10%～40%，其中2/3以上为HI。大部分出血发生在溶栓治疗最初24小时．其发生机制可能为缺血再灌注损伤、继发性凝血功能障碍等。溶栓治疗的时间窗和剂量与HI的发生有关，研究表明，3小时内接受溶栓者HI发生率明显低于6小时溶栓者（10%∶30%），因此现在更强调将溶栓治疗的时间窗定为3小时。多数报道认为rt－PA剂量接近心梗溶栓治疗剂量时出血机率明显增加。

（四）抗凝治疗

虽然抗凝治疗有可能增加HI的发生率，但目前对于抗凝治疗能否增加有临床意义的HI发生率尚无定论，脑梗死后常有自发性出血性改变，有研究认为，延迟1周后才进行抗凝治疗并不能防止HI的发生。就预防再次栓塞及深静脉血栓形成而言，早期抗凝治疗是有意义的，但一般认为，HI发生后即应终止抗凝治疗。

（五）有关的危险因素

1．残留血流量　动物实验证实，rCBF少于正常的30%是闭塞动脉6小时发生HI的阈值。如果患者的rCBF能维持在阈值水平以上，即使溶栓治疗或自发再通的时间延迟，HI的发生率也较低。Alexandrov通过对急性卒中患者在起病2周内的SPECT研究，发现脑灌注量与梗死容积明显相关，灌注越低，梗死容积越大。作者认为卒中后6小时内行SPECT检查有助于确定治疗方案，无灌注像提示大容积损伤，溶栓治疗很可能出现症状性HI。发生症状性HI后，若脑处于高灌注状态仍能取得较好的疗效。

2．梗死面积、部位及早期CT改变　大面积脑梗死以及梗死后大范围脑水肿是自发性HI的独立危险因素。大面积脑梗死以栓塞多见，往往见于大脑中动脉闭塞，比脑血栓形成更易发生脑水肿和占位效应，有占位效应的梗死发生HI的机率要比无占位效应者高12倍。6小时内CT呈现局灶低密度改变提示大面积脑梗塞，是HI的可靠预测指标。Larrue认为入院早期神经功能缺损程度及CT呈现缺血性改变（密度减低、脑沟模糊、脑室受压）与HI相关，皮质梗死HI发生率高于皮质下梗死，皮质梗死患者在病程第2周显示过

度灌注现象则 HI 的发生率也增加。HI 常发生在最初受到水肿挤压以后随水肿消退而再开放的软脑膜侧支循环逆行性再灌注后，这一机制被病程 6~8 天的 CT 扫描所证实。

3．高龄　老年人发生 PH 的危险随年龄而增加，淀粉样血管病变是老年人非高血压性脑出血的重要原因，与老龄化相关，这或许可以解释两者间的关系。

4．高血糖　研究认为，脑梗死时血糖增高可以使梗死面积增大和进展为 HI，高血糖与 HI 发生及其预后不良有关。其机理可能为高血糖导致局部乳酸中毒，加重内皮损伤，引起血液外渗。当血糖≥22.2mmol/L 时要注意 HI 的发生，慎用溶栓剂。

5．高血压　高血压与 HI 的关系尚不肯定，但一般认为血压水平高者发生 HI 的机率大，故溶栓治疗对血压的要求是≤180/100mmHg。

二、临床表现

临床表现与病灶大小、部位及出血程度有关，症状严重程度主要取决于梗死面积大小及 PH 的发生率。无论自发性或溶栓治疗后出血都以发病后 1~2 周出现率最高。梗死后第 1 周内出血者有一半为 PH，常使症状加重，甚至出现脑疝，1 周后出血者多表现为斑点状的不规则出血，多不引起症状加重。出现 PH 时，其不利影响可能主要是伴发占位效应，颅内压增高；出现 HI 时，其不利影响可能主要与脑水肿有关。小的渗出性出血病情可无变化。病灶较大和出血程度严重，特别是伴有血肿者往往病情加重，颅高压明显，偏瘫加重，出现意识障碍或意识障碍进行性加重等。

影像学上有以下特点：①好发于颈内动脉供血区，病灶大多位于皮质或中央灰质，可累及皮质下白质；②CT 扫描发现在梗死区低密度灶内出现高密度影，其密度不均、边界欠清或形态不规则（图 11-16），CT 值低于高血压性脑出血，增强后无强化效应，面积常大于梗死面积的 1/2。将 HI 定义为位于皮质或近基底节灰质处的梗死灶内边界不清、非均质性出血或多个斑片状融合形成的出血，PH 的定义为边界清楚的、均质性高密度影，常伴有显著占位效应如脑室受压；③MRI：在梗死背景下见有出血信号，急性期呈稍高 T_1、稍低 T_2 信号，亚急性期 T_1、T_2 均呈高信号，慢性期则呈低信号。MRI 可明确显示亚急性期因 CT 值减低难发现的出血病灶且数月后也能发现出血降解产物。MRI 诊断 HI 更敏感且有利于出血分期并明确转归，故较 CT 更优越。但急性期仍以 CT 为主。欧洲急性卒中协作研究（ECASS，1995）强调根据出血有无占位效应将 HI 分成两类：HIⅠ型，沿梗死边缘的小斑片状高密度影；HIⅡ型，梗死灶内较多融合性斑片状高密度影，无占位效应；PHⅠ型，梗死区血肿体积小于梗死容积的 30%，伴有轻度占位效应；PHⅡ型，血肿体积大于梗死容积的 30%，伴有明显的占位效应。

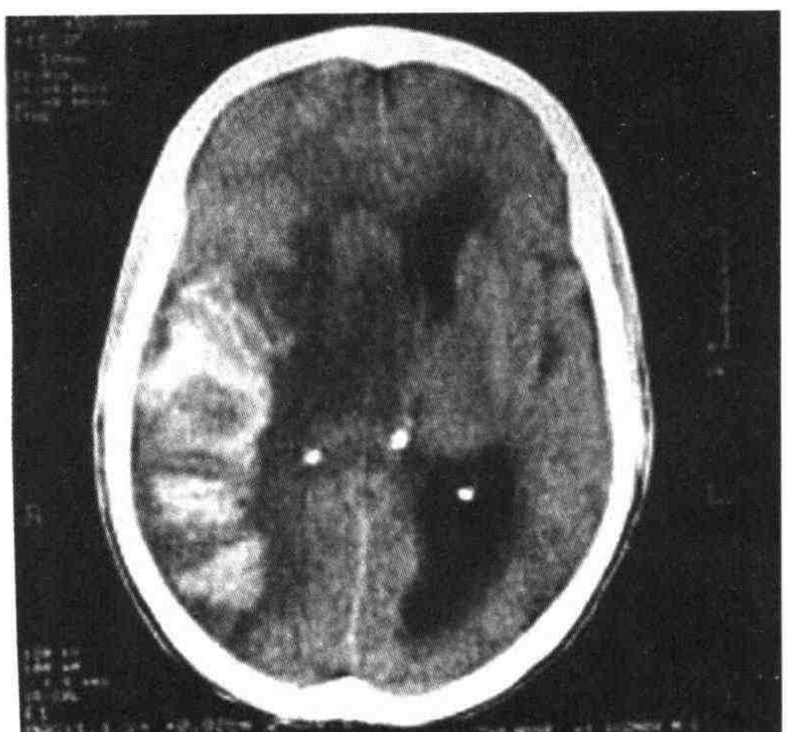


图 11-16　右侧 MCA 区脑梗死后 15 天颞叶大片出血

三、诊 断

诊断主要依靠临床表现和影像学检查。HI 多发生在梗死后 1 至 2 周，如患者症状明显加重，出现意识障碍、颅高压症状等，尤其是在溶栓、抗凝治疗后加重者，应及时复查 CT，避免延误诊治。

四、治疗和预后

发生 PH 后应按脑出血治疗原则进行治疗，停溶栓、抗凝、扩容等治疗，予脱水、降颅压。对于 HI 则应视具体病情作不同处理。

本病不良预后与梗死面积、实质内出血面积有关。不同类型的 HT 有着不同的临床预后，HI 一般对预后无影响，而大面积脑梗死、颅内大血肿、脑疝形成征象、高血糖等与预后不良有关，PH 的死亡率高达 45.1%。

（包仕尧 邵国富 周旭平）

第六节 分水岭区脑梗死

分水岭区梗死（CWI）是指脑内主要脑动脉主干动脉（如大脑中动脉和大脑前动脉，大脑中动脉和大脑后动脉）的皮质支和深穿支动脉供血区之间的边缘带发生的脑梗死，故又称边缘带梗死。估计在脑梗死中占 10%。根据梗死部位的不同，隋邦森等提出，重要的分水岭区包括：①大脑前动脉和大脑中动脉皮质支的边缘区，梗死位于凸面旁矢状带，称为前分水岭梗死；②大脑中动脉和大脑后动脉皮质支的边缘区，梗死位于侧脑室体后端的扇形区，称为后上分水岭梗死；③大脑前中、后动脉共同供血的顶颞枕叶三角区，梗塞位于侧脑室三角部外缘，称为后下分水岭梗塞死；④大脑中动脉皮质支与深穿支交界的弯曲地带，称为皮质下分水岭梗塞死；⑤大脑主要动脉末端的边缘区，称为幕下性分水岭梗死。这种分型更准确地表达了 CWI 在脑部的空间位置。也有学者分为：①皮层前型：梗死发生于大脑前动脉和大脑中动脉皮质支的边缘区，临床表现为偏瘫（以下肢为重），偏身痛觉减退，皮层运动性失语及智能障碍；②皮层后型：梗死发生于大脑中动脉和大脑后动脉皮质支的边缘区，临床表现为偏盲或象限盲，轻偏瘫，皮层型感觉障碍，皮层运动性失语等；③皮层下型：梗死发生于大脑中动脉皮质支与深穿支交界的弯曲地带，临床表现为偏瘫，非皮层型感觉障碍，优势半球病变可有言语障碍。

一、病因及发病机制

1．循环低血压 是 CWI 的主要危险因素。由于脑分水岭区供血动脉属动脉的末梢部分，其供血易受体循环血压的影响，尤其对有高血压、动脉硬化的老年人，平时脑供血即存在代偿机制如侧支循环开放、灌注压增高等，故一但血压降低即失去代偿作用而发生相应供血区域缺血、梗死。引起体循环低血压的原因有：各种原因的休克、有效血容量不足、降压药使用不当、麻醉剂过量等。

2．严重的颈动脉狭窄或闭塞 导致狭窄和闭塞的主要原因是动脉粥样硬化，高血压、高血脂、糖尿病均为促进动脉粥样硬化的因素。

3．血液流变学异常 如红细胞增多症，也起重要作用。

4．后交通动脉解剖变异 后交通动脉管径细小被认为易导致 CWI。

二、病 理

典型病灶在冠状面上呈楔形或三角形，尖端朝向侧脑室，底端朝向脑表面。大脑前、中、后动脉的梗死灶位于半球皮质中部由前至后稍呈弧形（图 11-17）。皮质下的病灶多呈条索状。梗死灶大小与缺血程度有关，严重缺血出现典型的较大病灶，轻度缺血仅呈现成簇分布的小病灶。病灶部位与 Willis 环的结构有关，当 Willis 环结构正常时，梗死灶可位于 MCA/PCA 或 ACA/MCA/PCA 之间。有些病灶常偏向某一动脉供血区，这与相邻动脉供血量、压力大小等有关，通常偏向 MCA 供血区，因为前交通动脉代偿能力强。病理过程及组织学改变同脑血栓形成。

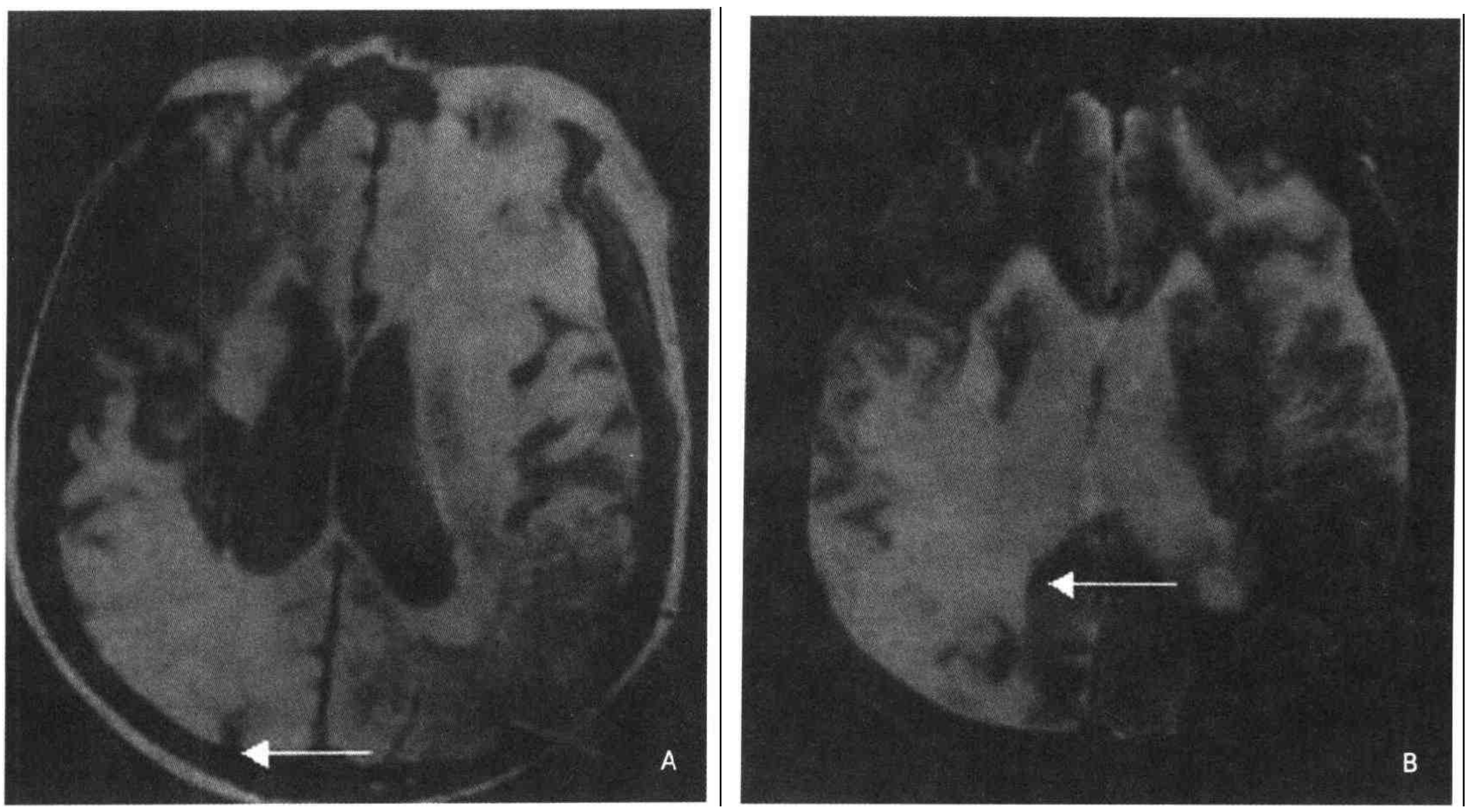


图 11-17 右侧颞枕交界区脑梗死 A.MRI 压水像 B.T_2WI

三、临 床 表 现

发病年龄以 50～70 岁居多，一半以上患者有高血压病史，有些患者有异常血压波动或晕厥史，约 15%有 TIA 史或冠心病或糖尿病史。依低灌注持续时间和程度不同可发生 TIA 或梗死，症状和定位体征因病变部位不同而异。主要临床特征包括：①多在睡眠中起病或血压控制太低；②急性发病，意识障碍无或较轻，可有精神、性格改变或锥体外系症状；③“三偏征”不全，表现为“二偏征”或“一偏征”；④多表现为轻偏瘫或下肢单瘫，上肢远端肌力受损轻；⑤有经皮层运动性失语或构音障碍；⑥有血液流变学异常。

四、诊断及鉴别诊断

依靠临床表现及影像学检查。头颅 CT 或 MRI 可发现典型的梗死病灶，另外，可作

TCD 或颈部彩超观察颈动脉形态和血流动力学指标。

五、治疗和预后

与脑血栓形成相同。同时应针对病因治疗，如纠正低血压、休克、补充血容量、治疗心脏疾病等。对于严重颈动脉狭窄、闭塞的患者可考虑作颈动脉内膜切除术或颈动脉成形术。

本病预后良好，死亡率极低，且大多与脑梗死无关。

（包仕尧　周旭平　邵国富）

第七节　无症状性脑梗死

无症状性脑梗死（ACI）又名静止性脑梗死（SCI），是指无卒中病史和定位体征而神经影像学（CT 或 MRI）或尸检证实的梗死，也包括有卒中发病但同时存在神经功能缺损症状相关责任病灶以外的或与卒中史无关的梗死。早在 1965 年，Fisher 已提出局限于基底节的小梗死常常是无症状的。目前研究认为，ACI 并非无临床表现，只是症状轻微、时间短暂或缺乏敏感的量化检测而易被忽略，应属于症状性脑梗死的一个亚型或前期表现。其易被忽视的原因可能是非主侧半球引起的功能缺损如偏侧忽略不易引起人们重视。ACI 的发生率各家报道不一，为 10%～48%，以 CT 作为研究方法，首次卒中和再发卒中的 ACI 发病率分别为 29.4%和 28.5%；以 MRI 作为研究方法，门诊患者 ACI 的检出率为 30.2%，急性卒中的检出率达 47%。无症状性颈动脉粥样硬化患者中 15%～42%存在 ACI，症状性颈动脉粥样硬化行颈动脉内膜切除术的患者 16%～24%有 ACI。既往无卒中但至少具备一项卒中危险因素者的 ACI 发生率达 42%。

一、病因及发病机制

ACI 的危险因素包括高龄、高血压、糖尿病、缺血性心脏病、颈动脉粥样硬化、饮酒等。

1．年龄　是 ACI 的独立危险因素。大量研究都一致表明年龄与 ACI 呈显著正相关。无论有无卒中史或有无卒中危险因素，ACI 的发生率都随年龄增高而增高。

2．高血压、血压节律异常或低血压　高血压是 ACI 的独立危险因素。高血压是动脉粥样硬化和小动脉病变的主要危险因素，高血压可引起穿动脉供血区的多发小梗死，从而增加 ACI 的发生率和 ACI 的数目。正常 24 小时动态血压呈“勺形”曲线，在夜间 2 时至 3 时处最低谷。持久的夜间血压升高必将加重动脉硬化，但夜间血压过分降低亦会影响血流动力学而导致 ACI，低血压的常见后果是引起分水岭脑梗死。

3．颈动脉粥样硬化　一般采用粥样斑块积分、狭窄最大百分率、是否存在溃疡性病变来评估颈动脉损害程度。研究显示，斑块与 ACI 显著相关，重度斑块积分者都伴有颈动脉的高度狭窄或溃疡性病变，并伴随更多的 ACI 病灶和更大的梗死面积，且不依赖于高血压效应。因此有人认为颈动脉粥样斑块积分亦是 ACI 的独立危险因素。颈动脉粥样硬化与狭窄并存时，其狭窄的程度越重，ACI 的发生越多。

4．高血糖或糖尿病　有 ACI 的患者糖耐量异常发生率高，血糖异常代谢可加速小动

脉粥样硬化，合并高血压更易促进脑深部血管闭塞而产生 ACI。

5．缺血性心脏病或心肌病 研究表明，冠状动脉病变程度越重，ACI 发生频率越高，而与年龄变化无关。伴有房颤的缺血性中风患者 ACI 发生率多于不伴有房颤者。原发性扩张型心肌病患者 ACI 的发生率也高，尸检可发现一半患者有左心房或左心室的附壁血栓。

二、临 床 表 现

诊断 ACI 主要依靠 CT 和 MRI 检查，MRI 对 ACI 的检出率较 CT 更为敏感，能发现 CT 不能检出的小的 ACI 病灶，故比 CT 更优越。ACI 病灶多出现在右半球，和症状性脑梗死相比，多位于皮质下、基底节或内囊，这也是临床上腔梗的好发部位，病灶较小，直径一般不超过 20mm。按影像学特点可将 ACI 分为三种临床类型：

1．腔隙性脑梗死 最常见，约占 ACI 病灶的 72%，病变累及内囊、放射冠、丘脑、基底节、脑桥等部位，但以基底节或内囊病变最为多见（图 11-18）。病灶直径小于 20mm。大多数患者有高血压病，提示高血压动脉硬化、微血管病变是首要病因。尽管腔隙性脑梗死也可引起对侧运动、感觉、偏侧舞蹈症等症状，但多数并不出现症状。

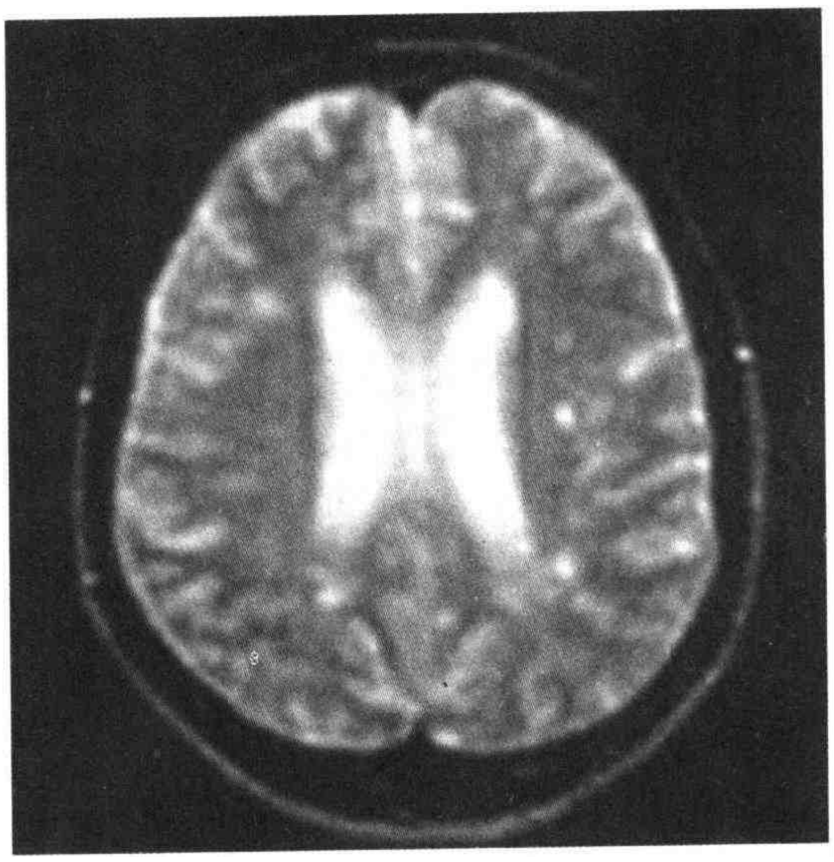


图 11-18 MRI 示放射冠区、侧脑室前后角周围腔隙性脑梗死 T_2WI

2．非腔隙性皮质或皮质下脑梗死 通常病灶较大，但多小于半个脑叶，多由慢性房颤或其他原因引起的脑栓塞所致。病变多累及右侧大脑半球的额顶叶和枕叶，额顶叶病变常导致体象障碍、感觉缺失或偏侧忽略，枕叶病变常导致象限盲，不易被患者或医生注意。

3．分水岭脑梗死 约占 ACI 的 7%。病灶分布在大动脉主干间或皮质支与深穿支供血区之间，其中大脑中/后动脉分水岭梗死占 60%。最常见的病因是颈动脉狭窄或闭塞以及体循环低血压。有研究发现，ACI 伴有颈动脉高度狭窄的患者均表现为皮质下分水岭梗死。ACI 不伴有颈动脉高度狭窄的患者 26% 为基底节梗死，74% 表现为其他部位的分水岭梗死。

总之，ACI 的病因与病变部位和频率有以下特点：①腔隙性无症状性脑梗死病因多为高血压性微血管病，梗塞多发生在穿支终末动脉供应范围内，常累及基底节及内囊区；②非腔隙性无症状性脑梗死病因多为心源性栓塞，病灶直径较大，病变常累及大脑皮质，以额顶叶及枕叶受累常见；③交界区无症状性脑梗死相对少见。④ACI 静止的性质不仅与病灶小，影响功能轻微及病损在相对静区有关，而且还因为它们产生的症状常不引起重视。

三、ACI 的临床重要性

ACI 并非无临床症状，ACI 本身可能是临床脑血管疾病的危险因素甚至就是缺血性脑

血管病的表现形式，应看作症状性卒中的前驱期。Price等采用数字符号替换试验、改良的简易智能状态检查检测老年人认知和精神运动功能，发现即使排除既往有卒中史病例，ACI者的得分仍低于非ACI者。Fujikawa研究发现老年前期和老年期的严重抑郁可能是与ACI有关的器质性抑郁。ACI者发生视野缺损或行走障碍的概率比非ACI者高，提示ACI与认知功能、精神功能和精细的神经功能缺损密切相关。虽然ACI是不引起明显临床症状的脑梗死，它对急性脑血管病的病程、康复速度、并发症的发生率及30天内死亡率等均无明显影响，但反复多发性ACI可发展为血管性痴呆或假性球麻痹。对有严重抑郁的患者，抗抑郁药治疗效果差且对药物的副反应发生率增加。

（包仕尧　周旭平　邵国富）

第八节　中青年脑梗死

中青年卒中一般指40岁以下脑卒中患者，在卒中人群中所占比例不高，脑梗死的发生率远高于脑出血，和老年人卒中无明显差异。TIA占梗死病例的1/3左右，构成了一个特殊的群体，TIA发展成脑梗死的危险较小。中青年脑梗死病因多种多样，各家报道不一，动脉病变11%～17%，心源性栓塞11%～35%，其他病因相对较少，如饮酒、吸毒、AIDS等，在发展中国家还见于其他感染疾病。

一、病因及发病机制

（一）动脉病

可分成动脉硬化和非动脉硬化两大类。

1．动脉硬化　呈年龄相关性，特别在>30岁患者中多见。7%～30%的中青年脑梗死被认为是由于动脉硬化引起。其危险因素与一般中风人群相同，包括高血压、高脂血症、吸烟、饮酒、缺血性心脏病。50%以上的患者存在2种或2种以上危险因素，最常见的是高血压加上高脂血症，主要是高甘油三脂血症，甘油三脂较胆固醇在这部分患者作用更大。遗传性高脂血症也被证明起作用。

2．非动脉硬化　35%归因于非动脉硬化，在<35岁患者中比例达到51%。

(1) 壁间动脉瘤　可能是最常见的非动脉硬化性动脉病。常累及颈动脉颅外段，颈动脉颅内段及椎动脉则很少累及。最常见的原因是外伤。有动脉瘤患者的年龄是25～40岁。最好的诊断方法仍是血管造影，对于颈内动脉颅外段的动脉瘤，颈动脉超声也能检出。MRA有望成为金标准。

(2) 肌肉纤维层发育不良　是动脉发育不良中最常见的，多见于白种人和青年女性。多位于第2颈椎处椎动脉、颈动脉的远段部分。诊断依靠血管造影。引起卒中的原因未明，常见为自发性壁间动脉瘤。肌肉纤维层发育不良常与动脉硬化合并存在。

(3) 颈动脉扭曲、扩张、发育不良　颈动脉扭曲可能是先天性的，本身很少引起症状或阻塞性疾病，但在持久性头位转动时可能引起TIA或卒中。动脉异常扩张可导致脑梗死，也可能引起颅神经压迫或脑积水。先天性发育不良罕见，可引起动脉狭窄、颈内动脉动脉瘤、Willis环异常，诊断困难。

(4) Sneddon综合征　是以卒中和网状青斑共存为特征的非炎性进行性血管病，主要

以脑和皮肤的中等动脉病变为基础。颈动脉系统梗死是常见症状，男女比例为2∶1。与Binswanger病具有共同广泛的白质病变和皮层下多发性腔梗。

（5）可逆性血管收缩　定义为多发的、可逆的、节段性的血管狭窄。一类为特发性的，一类为缩血管药物性的，特发性多见于女性，多数患者有偏头痛史，临床表现类似偏头痛症状及SAH，也有癫痫发作。症状多短暂，7天至6月，因再灌注可引起脑出血。诊断依靠血管造影及TCD。

（6）高胱氨酸尿症　导致中等大小动脉变性、硬化，这类患者在20岁以前就有这种变化，并可导致血栓形成。

（7）Moyamoya病　1957年首先由日本人报道，亚洲人发病率高，尤其日本。儿童多见，在6岁时达高峰。临床表现多样化：反复发作TIA（尤其在卒中前）、梗死较出血多，部分性或全身性癫痫发作。病因不明。诊断依靠血管造影及MRA，MRI能发现小的梗死灶。

（8）遗传性皮层下梗死及白质脑病（CADASIL）　1992年由Mas等提出，常染色体显性遗传病，定位于19号染色体的D19s221于D19s222位点间。主要累及中小动脉，导致动脉硬化，以反复发作的皮层下梗死为特点，多为腔隙性梗死，可发展为皮层下痴呆或假性球麻痹。部分患者有偏头痛发作，多呈家族性。

（9）动脉炎　各种性质的动脉炎（感染性和非感染性）均可产生中青年局灶性脑缺血，诸如结节性多动脉炎、系统性红斑狼疮动脉炎、肉芽肿性动脉炎、风湿性动脉炎以及国内外文献报道的非特异性脑动脉炎。

（二）心源性栓塞

对于中青年脑梗死，心源性栓塞必须首先被排除，因为其发病率、复发率高，一经发现，必须给予合适治疗以预防复发。文献报道中青年脑梗死的10%～40%是由于心源性栓塞引起。在发展中国家，风湿性心脏病常见。在欧洲及北美，瓣膜病、卵圆孔未闭、心律失常等被认为是心源性栓塞最常见的原因或发病机制。瓣膜病中最多为二尖瓣病变，主动脉瓣少见，如有也伴有其他瓣膜病变。在中青年患者中，心律失常总是非独立存在，而是总和二尖瓣病变协同。卵圆孔未闭在脑梗死患者中估计发生率为35%～45%，栓子的发生部位未明，临床检出率很低，一项研究表明只有1/6。卒中早期即应作心超排除心脏异常，但心脏病理改变必须被谨慎评估。第一步，经胸腔心超，可以发现左室功能异常、二尖瓣病变、左室血栓、卵圆孔未闭。第二步，经食道心超，可以发现左房、附壁血栓、夹层动脉瘤，检查主动脉弓更优越。其他如动态心电图、运动试验等不是很有用，因为心律失常总是非独立存在。

（三）血液异常

1．凝血异常　2%～7%患者血液处高凝状态，对于有反复中风发作史，如深静脉血栓、肺栓塞或不明原因的血栓形成更应考虑。中青年脑卒中患者必须检查是否有C蛋白、S蛋白、抗凝血因子Ⅲ、对活化的C蛋白伴/不伴LeydenⅤ因子缺乏相抵抗等方面的异常。最常见的是C蛋白缺乏。

2．抗磷脂综合征（APS）　最近认为可能是中青年脑卒中的一个病因。抗磷脂抗体（aPLs）的阳性率在<50岁脑梗死患者为41%，>50岁脑梗死患者为27%。抗磷脂抗体可能与静脉或动脉血栓栓塞有关，特别在SLE患者。aPLs引起脑梗死的机制有：①内皮细

胞受损。aPLs与血管内皮细胞膜磷脂结合而破坏内皮细胞的功能，一方面降低C蛋白和S蛋白的作用，激活凝血机制、诱发血栓形成，另一方面使PGI生成减少，引起血管痉挛和血小板聚集，促进血栓形成；②血小板损害。aPLs与血小板膜磷脂结合，激活血小板，使血小板聚集性和黏附性增加，从而激活凝血机制诱发血栓形成。

（四）偏头痛性卒中

少见。只有明确的偏头痛患者在典型的偏头痛发作过程中发生的脑梗死才能诊断，且必须排除其他可能引起脑梗死的原因。文献报道5%～25%的脑梗死为偏头痛性脑梗死，女性多见，梗塞部位多为大脑后动脉供血区，其次是颈内动脉系统，有视觉先兆或发作过程中有视觉症状的偏头痛患者有发生后循环系统卒中的可能。梗死多发生在固定性偏侧头痛的一侧。偏头痛性脑梗死预后良好，卒中发生后头痛可明显减轻甚至消失。偏头痛性脑梗死的发生与下列因素有关：①血液凝固性增高：血小板聚集性增高；②血液动力学改变：脑血流量减少，脑组织局部耗氧量增加。

二、临床表现

表现为脑血栓形成或脑栓塞或偏头痛性卒中。起病急缓不一，脑栓塞进展最快，脑血栓形成常呈进展型，偏头痛性卒中伴有典型的偏头痛发作。动脉炎患者病灶可多发，有血液病者可伴发静脉血栓形成。重要的症状和体征包括“三偏征”、皮层性失语、偏头痛、心脏杂音或心律失常等。

三、辅助检查

包括CT、MRI、ECG、心超、标准的血液学检查、颅外及经颅Doppler超声。无其他中风危险因素、有栓塞史者需进一步作凝血因子检查（C蛋白、S蛋白、APC抗体、Leyden V因子）。怀疑壁间动脉瘤而超声未见异常应进一步作血管造影。如怀疑动脉炎，需查脑脊液，有皮肤异常或怀疑罕见动脉病有条件可做皮肤活检。

四、治疗和预后

主要应针对病因治疗。大部分患者考虑为脑血栓形成，可以按脑血栓形成的治疗原则处理，予溶栓、抗凝或降纤，扩容、神经保护剂等。对心源性脑栓塞患者要考虑长期抗凝治疗，同时治疗原发病。

很大程度上决定于潜在病因。死亡率较一般卒中人群低，在急性期为1.5%～7.3%，致残率也低，2/3以上痊愈，年复发率估计低于1%。但多数患者存在心理和生理方面的障碍，影响其生活质量，抑郁较常见。

（包仕尧 周旭平 邵国富）

第九节 外伤性脑梗死

外伤性脑梗死是指由于不同原因的颅脑外伤引起局部脑组织缺血缺氧导致的脑梗死。颅脑外伤多为闭合性。多发生于儿童，成人少见。好发于基底节区，其次为颞枕区，也有其他部位梗死的报道如脑干，但较少见。

一、病因及发病机制

1. 解剖因素　①基底节本身血供差，侧支循环少，且供血的脉络膜动脉的深穿支从主干动脉分支时多呈直角，外伤尤其扭转力作用头部时易使这些血管扭曲、移位、痉挛或血栓形成；②大脑后动脉从基底动脉发出后绕过大脑脚至小脑幕切迹上，故小脑幕切迹疝形成时，较容易压迫大脑后动脉，使之狭窄、痉挛。以上两点也说明外伤后脑梗死较易发生在基底节区和颞枕部的原因。

2. 外伤后的病理因素　①颅脑损伤导致脑水肿；②外伤后蛛网膜下腔出血导致脑血管痉挛；③老年人往往伴有脑动脉粥样硬化，头颈部外伤后粥样斑块的脱落；④外伤直接所致，如损伤颅内动脉，使之痉挛引起脑梗死；⑤栓子脱落。脑外伤伴发长骨骨折可致脑血管脂肪栓塞；⑥颈部钝击伤使颈动脉内膜分离或假性动脉瘤形成从而导致血栓形成。

二、临床表现

CT、MRI 及 DSA 对外伤性脑梗死的定性及定位诊断帮助很大。CT 是主要的诊断手段，对于首次 CT 阴性者应反复检查。MRI 有助于提高检出率，且对颅后窝病灶显像较清楚。梗死灶在 CT 上表现为低密度，MRI 上 T_1 相为低信号灶，T_2 相为高信号灶，无或仅有轻微的占位效应。应与挫伤灶相鉴别，后者在早期 CT 上即可见混合低密度灶，MRI 上 T_1 相混合信号灶，T_2 相高信号灶，且占位效应明显。

根据其临床和 CT 表现分为二型：Ⅰ型：轻微外伤型；Ⅱ型：严重外伤型。Ⅰ型见于小儿，特别是婴儿，外伤轻微，CT 表现为基底节区腔隙性梗塞灶，症状较轻。刘泉开等提出应将小儿外伤性腔隙梗塞作为一个独立单元进行讨论。其诊断标准有：①有较轻的外伤史；②亚急性起病，症状体征多在 3～5 天较典型；③一般不伴有严重意识障碍；④多为纯运动性功能障碍，轻偏瘫，单瘫，较少有感觉障碍。意识障碍往往与体征不成比例，瘫痪重于意识障碍；⑤CT 片上排除了颅内小血肿、脑挫伤，而在基底节区可见孤立的 <15mm大小的低密度灶，且无占位效应及脑疝征。Ⅱ型多见于成人，小儿少见，有严重的颅脑损伤，CT 表现为基底节区或/和脑叶梗塞及颅脑损伤的征象，如脑内水肿、挫伤和颅内血肿等，症状较重，意识障碍深且持续时间长，颅内高压明显，甚至出现脑疝。两型可能有不同的发生机制，Ⅰ型主要是潜在性血管病变及血管痉挛所致，Ⅱ型主要与血管的损伤和受压有关。

三、治疗和预后

治疗上除常规使用脱水剂、激素外，对不同原因、不同部位、不同面积的外伤性脑梗塞进行有区别的治疗，以提高治疗效果。灶状梗塞患者给予内科综合治疗，重症颅脑损伤合并大血管区梗塞者，行手术清除血肿、颞肌下减压及内科药物治疗，蛛网膜下腔出血者行解痉治疗。

与颅脑外伤及脑梗死严重程度二者皆相关，重度颅脑损伤合并大血管区梗塞者，急性期死亡率高，且致残率较高。位于颞枕区的梗死预后相对较差。腔隙性脑梗死预后较好。

（包仕尧　周旭平　邵国富）

参考文献

1. 顾迅，许金虎，刘文等．出血性脑梗死的CT、MRI与临床．临床神经病学杂志，1999，12（5）:287
2. 穆庆霞，徐伯平．老年脑梗死患者的颈动脉超声特点．临床神经病学杂志，1999，12（5）：308
3. 谢康民．我国急性脑梗死患者的临床特点．实用老年医学，1999，13（5）:238
4. 黄建芳．老年脑梗死50例脑电图与CT对比分析．实用老年医学，1999，13（5）:247
5. 李永秋，马建国，张晶．溶栓治疗急性脑梗死对纤溶系统的影响．中国神经免疫学和神经病学杂志，1999，6（3）:188
6. 刘清和．超早期超选择性动脉内溶栓治疗脑梗死的进展．卒中与神经疾病，1999，6:35
7. 李诗海，高继英，刘春安等．不同剂量阿斯匹林治疗急性脑梗死的临床分析．中国临床医学，1999，6（3）:238
8. 周华琳，戴超男．脑梗死患者TCD血流速与CT结果的对照分析．中国临床神经科学，1999，7（3）:167
9. 刘希均，李义召，栾兆芳等．降纤酶与巴曲抗栓酶治疗急性脑梗死的比较．中国新药与临床杂志，1999，18（5）:324
10. 袁栋才，薛占苍，曹双全等．910例脑梗死患者治疗时间延迟原因的调查分析．中国危重病急救医学，1999，11（9）:548
11. 张博爱，卢宏，许予明等．急性脑梗死患者血糖水平与临床关系的研究．中国急救医学，1999，19（7）:402
12. 潘家祜，张磊．脑梗死的药物治疗．中国新药与临床杂志，1999，18（4）:233
13. 曹志瑜．老年人大面积脑梗死的临床与CT分析．交通医学，1999，13（2）:261
14. 卜秀兰，成丽，刘小燕等．老年高血压病临床特点及与脑梗死关系．现代康复，1999，3（6）:725
15. 胡文立，许俊堂，胡大一．脑梗死的溶栓治疗．中华老年医学杂志，1999，18（3）:183
16. 赫庆兰，姜玉新，魏予凤．以脑梗死为表现的脑瘤48例分析．河南实用神经疾病杂志，1999，2（2）:40
17. 石莉，张新江，杨金升．出血性脑梗死临床与CT、MRI分析．卒中与神经疾病，1998，5（4）:221
18. 田有勇，张苏明．超早期溶栓治疗急性脑梗死的有效性和安全性．国外医学．脑血管疾病分册，1998，6（4）:209
19. 邵国富，包仕尧，苏海洪等。脑缺血和再灌注时脑组织的改变及药物的影响．中华神经精神科杂，1992，3345
20. 邵国富，包仕尧，苏海洪等．川芎嗪对脑缺血和再灌注期脑血流量、能量代谢和水分含量的影响．实用诊断与治疗杂志，1992，6（1）:1
21. 张志琳，邵国富，苏海洪等．川芎嗪对血管内皮细胞抗缺氧损伤保护作用的实验观察．中国临床神经科学，1998，6（3）:137
22. 赵薛旭，刘文，李作汉等．血管性帕金森综合征的临床、血液流变学与MRI．中风与神经疾病杂，1999，16（3）:170
23. 季生．大面积脑梗塞CT、MRI及临床．临床神经病学杂志，1999，12（2）:115
24. 康向华，张治安，张秀清．腔隙性脑梗塞高发病率的病理学基础和CT诊断．哈尔滨医科大学学报，1998，32（3）:170
25. 顾讯，许金虎，刘文等．出血性脑梗死的CT、MRI与临床．临床神经病学杂志，1999，12（5）:287
26. 张新江，赵会文，杨金升．出血性脑梗塞的发生及其机制研究进展．国外医学．脑血管疾病分册，

1996, 4 (6) :340

27. 熊安国，张萍，陈鸿梅等．脑分水岭梗塞20例临床分析．临床神经病学杂志，1998，11 (2) :99
28. 简邦森，吴恩惠，陈雁冰．磁共振诊断学．北京：北京人民卫生出版社，1994.258
29. 于炳新，谭兰．静止性脑梗死．国外医学．脑血管疾病分册，1998，6 (5) :280
30. 王德生，徐心，李树祥等．中青年脑梗塞患者的临床与病理．中华神经科杂志，1998，31 (2) :98
31. 张宙，马晓峰，陈月琴等．中青年脑梗塞患者抗磷脂抗体研究．临床神经病学杂志，1997，10 (3) :175
32. 王明礼，赵文健，韩凤等．偏头痛性脑梗死8例报告．中华神经科杂志，1999，32 (6) :383
33. 毛悦时，朱文炳．年轻人脑卒中的研究进展．国外医学．脑血管疾病分册．1996，4 (5) :287
34. 王晓明，金国良，李锦泉等．外伤性脑梗死42例分析．中国临床神经科学，1999，7 (2) :116
35. 赵振国，肖科，陈余辉等．外伤性脑梗塞的CT诊断．实用放射学杂志，1999，15 (5) :273
36. 田宇，陈宝琴，周建．外伤性脑梗塞．中风与神经疾病杂志，1998，15 (5) :302
37. 杨百春，赵武，于振国等．30例小儿外伤性腔隙梗塞的临床分析．中国临床神经科学，1999，7 (4) :239
38. 刘泉开，陈恒．小儿外伤性腔隙梗塞17例报告．中华神经外科杂志，1995，11 (6) :354
39. Adams HP, Kappelle JK, Biller J, et al. Ischemic stroke in young adults: Experience in 329 patients enrolled in the Iowa Registry of Stroke in Young Adults. Arch Neurol, 1995, 52:491
40. Kuang PG, Pu CQ, Liu Z, et al. Cerebral infarction in a bilateral common carotid artery ligation model protected by Radix Salviae Miltiorrthizae. J Tradil Chin Med, 1986, 6:121
41. Asplund K. Stroke therapy time for a clinical breakthrough. J Intern Med, 1995, 237 :173
42. Bonita R. Epidemiology of stroke. Lancet, 1991, 339:342
43. Steinke WF, Sacco RL, Mohr JP, et al. Thalami stroke: presentation and prognosis of infarcts and hemorrhages. Arch Neurol, 1992, 49:703
44. Higashida RT , Tsai FY, Halbach VV, et al. Interventional neurovascular techniques in the treatment of stroke - state - of - the - art therapy. J Intern Mod, 1995, 237:105
45. Boysen G and Overgaard K. Thrombolysis in ischemic stroke how far from a clinical break - through? J Intern Med, 1995, 237:95
46. Bornstein NM, Aronorich BD, Karepov VG, et al. The Tel Aviv Stroke Registry. 3600 consecutive patients. Stroke, 1996, 27:1770
47. Henren JI, Kunzelmen KS, Vocelka G, et al. Horseradish peroxidase as a histological indicator of mechanisms of porcine petinal vascular damage and protection with perluorocarbons after massive air embolism. Stroke, 1997, 28:2025
48. Duke DA, Lynch JJ, Harner SC, et al. Venous air embolism in sitting and supine patients undergoing vestibular schmannoma resection. Neurosurg, 1998, 42:1282
49. Arboix A, Louis GE, Massons I, et al. Predictive clinical factors of in - hospital mortality in231 consecutive patients with cardioembolic cerebral infarction. Cerebrovasc Dic, 1998, 8:8
50. Frank JI. Large hemispheric infarction, deterioration and intracranial pressure. Neurology, 1995, 45:1286
51. Carter BS, Ogilvy CS, Candia GJ, et al. One - year outcome after decompressive surgery for massive nondominant hemispheric infarction. Neurosurgery, 1997, 40:1168
52. Hacke W, Schwab S, Horn M, et al. Malignant middle cerebral artery territory infarction: Clinical course and prognostic signs. Arch Neurol, 1996, 53:309
53. Saunders DE, Clifton AG, Brown MM. Measurement of infarct size using MRI predicts prognosis in middle cerebral artery infarction. Stroke, 1995, 26:2272

54. Larrue Y, Kummer R, Zoppo G, et al. Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke: Potential contributing factors in the European Cooperative Acute Stroke Study. Stroke, 1997, 28:957

55. Motto C, Ciccone A, Aritzu E, et al. Hemorrhage after an acute ischemic stroke. Stroke, 1999, 30:761

56. orgensen HS, NakauamaH, Raashou HO, et al. Silent infarction in acute stoke patients – prevalence, localization, risk factors, and clinical significance: The Copenhagen Stroke Study. Stroke, 1994, 25:97

57. ougaku H, Matsumoto M, Handa N, et al. Asymptomatic carotid lesions and silent cerebral infarction. Stroke, 1994, 25:566

58. Price TR, Manolio TA, Kronmal RA, et al. Silent brain infarction on magnetic resonance imaging and neurological abnormalities in community – dwelling older adults, the Cardiovascular Health Study. Stroke, 1997, 28:1158

第十二章 出血性脑血管疾病

第一节 脑出血的基础研究进展

脑血管病的发病率、死亡率、致残率和复发率都很高，为严重威胁人类生命的主要疾病。其中，以脑出血造成的死亡率和致残率最高，目前临床缺乏有效的防治手段。因此，脑出血的实验研究日益引起广大医学工作者的重视。特别是近十年来，脑出血基础研究的许多环节尚不完全清楚，包括动物模型的制作、遗传学研究、对脑内血肿病理作用的重新认识以及实验治疗等方面，研究结果亦有较多的争议，本节对其争论焦点及研究进展予以综述。

一、脑出血的动物模型

自20世纪60年代开始，人们采用向脑内注入自体血或植入微气囊等方法制作了狗、猫、猴、猿、狒狒、兔及啮齿类等的脑出血动物模型。1974年又用遗传学方法培育出易卒中型自发性高血压大鼠（SHRsp）。近10年来，脑出血动物模型的研究又有新的进展，促进了脑出血的实验研究，并获得了一些新的成果。以下简要介绍目前常用四种实验性脑出血动物模型的制备技术和方法、各自特点及应用情况。

（一）脑内直接注血

脑内直接注入自体动脉血或凝血块是最常用的脑出血模型，大小动物都有人应用，比较接近人脑出血的病理过程，而且操作简单，通过立体定向手术可造成各种部位的脑出血，为多数作者采用。脑内注血法用于大动物时，产生的血肿大小及形态比较一致，重复性好，但对大鼠则比较难于掌握。为解决这一问题，Yang等在立体定位下将100μl新鲜未肝素化的自体动脉血注入到250~350g的Sprague-Dawley大鼠尾壳核内，制成脑出血模型（Yang et al. 1994）。并首次研究了大鼠脑出血从开始发生到7天时脑含水量、局部脑血流量和血脑屏障通透性改变的时程变化规律。结果发现该模型的脑水肿为血管源性与细胞毒性混合性脑水肿，其形成时程与局灶性脑缺血时脑水肿的时程变化大致相似。其主要的方法改进是：以较低压力＜100mmHg、缓慢（5min）注血是控制血肿大小一致的关键。该模型适合于研究脑出血的占位效应、脑水肿及来自血管的活性物质等在脑损伤中的作用。

Wagner等（1996）采用6~8kg猪在全麻、气管插管、呼吸机通气、股动脉插管取血及监测血压等条件下，用三通开关分别连接立体定向插到尾状核水平的20号塑料管、插人股动脉的导管以及IVAC压力控制注射泵，从股动脉抽取10ml自体血后，调节三通开关用泵在超时15min的时间将1.7ml血液注人右侧额叶白质内，制成脑出血模型。Wagner等指出：实验性猪脑叶出血模型具有显著的人脑出血病理特征；该种组织间水肿类似人脑出血早期血肿周围出现的CT低密度影和MRI T_2 高信号。该模型适用于对减轻脑水肿形成、

防止白质损伤及改善脑出血后脑预后等治疗方法的评价。该小组在该模型上证明脑出血后血凝块的形成过程在产生脑白质与灰质水肿中起重要作用。并发现超早期 <4 小时应用组织型纤溶酶原激活剂（tPA）溶解血凝块后再行血肿抽吸的方法可快速、容易、较完全地清除血肿，显著减轻血肿周围的水肿，并防止血管源性水肿的发展。

（二）脑内注入胶原酶

由 Rosenberg 等于 1990 年首先报道。他们在立体定位下用微量注射泵向 200～300g 的 SD 大鼠尾状核注入含 0.01～1.00U 细菌胶原酶（VII 型）的生理盐水 2μl，诱导大鼠脑出血。最后确定 0.5U 胶原酶诱导的脑出血模型适合于长期实验研究。其原理为：胶原酶是一种金属蛋白酶，能够分解细胞间基质和血管基底膜上的胶原蛋白，破坏血脑屏障。血管壁受损后引起渗血，血液逐渐积聚，约 4 小时出现出血区融合成片状出血。出血区的大小由胶原酶注入量的多少决定。该模型操作简单，所产生的出血大小、形态及部位基本一致，重复性好。但注射胶原酶后，需要一段时间才能产生出血，而且出血区实为一弥散性渗血区，并非一个完全的血肿，与临床自发性脑出血发病情况不同。该模型适用于研究血肿及脑水肿在脑出血中的作用。Chesney 等（1995）采用该方法向大鼠纹状体内注入含 0.5U 胶原酶的生理盐水 2μl 可造成大鼠长期的运动功能缺损，认为该模型为脑出血后神经功能恢复的研究和治疗方法的评价提供了有用的工具。

Clark 等于 1998 年在立体定位下将含 0.07U 胶原酶（VII 型）的生理盐水 0.5μl 注入 26～36g 的雄性 Swiss albino 小鼠尾状核内，通过对血肿大小、损伤范围、血肿周围缺血区及神经功能缺损的检测，证实成功地制作小鼠脑出血模型。从而扩大了胶原酶诱导脑出血模型的动物品种。

（三）脑内植入填充物

其原理是利用立体定位手术在脑内植入一些惰性物质如微气囊或油和石蜡的混合物等来模拟脑出血的占位效应。该种模型在 20 世纪 70～80 年代应用较多。但近年研究表明，血液本身的成分如凝血酶、血红蛋白及血浆蛋白等在脑出血后脑水肿形成和发展中起重要作用，血凝块产生的危害较在数小时内注入相同体积的无活性占位物产生的危害更大。因此，该种模型在近年已较少应用。

（四）自发性脑出血

SRHsp 被认为是目前研究高血压动脉硬化性脑卒中的较理想动物模型，但它有严格的遗传局限性，饲养困难，易变种或断种。其脑卒中类型无法控制，发生脑出血时，其出血量不易控制，出血区域也无法选择。国内黄如训等用直径为 0.3mm 的银夹钳夹 80～100g 的 SD 大鼠的双侧肾动脉，制作出一种易卒中型肾血管性高血压大鼠模型（RHRsp）。其血压峰值稳定在 172mmHg 以上，并发生与人类高血压病类似的脑动脉损害：细小动脉纤维素样坏死、透明变性和微动脉瘤形成等。在此基础上，61.8%的大鼠自发产生各种类型的脑卒中：脑梗死、脑出血、蛛网膜下腔出血和混合性脑卒中。该模型易于建立，价格低廉，无遗传缺陷，无须人工诱导，可用一般正常大鼠作对照研究。且有与人类脑出血相似的高血压动脉硬化病理生理基础。但与 SHPsp 大鼠相比，其自发性脑出血的发生率较低，而且出血量及出血区域同样无法控制。

二、脑出血的遗传学研究

脑出血是一种多因素疾病，受环境因素和遗传因素共同影响。以往对遗传因素的研究不多，随着近年脑出血家族聚集性较高的发现，遗传因素引起人们的关注，并做了大量研究。

（一）散发性脑出血

1. 肾素 - 血管紧张素系统（rennin - angiotensin system，RAS） 血管紧张素原(angiotensinogen，AGT)在肾素作用下转变成血管紧张素Ⅰ，后者在血管紧张素转换酶(angiotensin - converting enzyme，ACE)的作用下，转变为血管紧张素Ⅱ。血管紧张素Ⅱ有许多不同的生理作用，包括血管收缩、促进血管平滑肌细胞增生、增加细胞间胶原基质合成。这些作用主要是通过血管紧张素 - 1 受体（AGT_1R）中介完成的。近年发现，RAS 对动脉粥样硬化的发展起一定作用。ACE 通过血管紧张素Ⅱ间接调节血管张力并使平滑肌细胞增生。它的编码基因位于 7q23 位点，相对分子质量为 21×10^3（21kD），含有 26 个外显子，25 个内含子，其 16 内含子有一 287bp 的插入/缺失（I/D）多态性，与血浆中酶的水平有关。由于 ACE 有调节血压的重要作用，近年对 ACE 基因 I/D 多态性与脑梗死、脑出血、冠心病的关系的研究结果不太一致。Zee 等对 14 916 人进行了前瞻性研究，发现 D 与 I 基因频率在卒中病例组为 0.58 和 0.42，与对照组没有显著差异，但此研究病例大多数为缺血性卒中，对脑出血的说服力不强（Zee，1999)。在中国人群中，研究结果也不一致。张进等对 71 例脑出血及 189 例对照组进行研究，发现脑出血组的Ⅱ纯合型频率明显高于对照组（0.507:0.36)，DD 纯合型频率则显著降低（0.07:0.172，$P=0.0354$)，提示 ACE 基因Ⅱ纯合型可能为脑出血的易感因子（张进，1997)。以上说明，不同种族、不同的相关因素与脑出血的关系是不一致的。AGT 基因多态性与脑出血或脑梗死关系的研究未得出阳性结果，但 $AGT_1RG116Q$ 等位基因频率在父母 65 岁前有卒中史的个体比无病史者高（0.19:0.31，$P=0.009$)。

2. 载脂蛋白 E（apolipoprotein E，apo E）基因 ApoE 是在肝脏内合成有多态性的糖蛋白，介导脂质颗粒与特定脂蛋白受体的结合，大量存在于脑中，在脑内 apoE 是胆固醇和脂质运输的主要中介产物，对膜的维持和修复非常重要。ApoE 由位于 19 号染色体长臂的 4 个外显子编码，有 ε2、ε3 和 ε4 三种不同的等位基因。由于研究发现 apoE ε4 等位基因与 Alzheimer 病及动脉粥样硬化有关，因此，apoE 与脑出血的关系也得到了较多的重视。研究发现，ApoE ε4 等位基因频率在脑出血组比对照组高（$P=0.013$)，与脑出血预后差别有关（$P=0.0014$)（Alberts MJ et al，1995)。Basun 等研究了 75 岁以上老年人 apoE 基因型与脑出血的关系，发现 apoE ε4 基因频率在脑出血患者中增多而 ε2 等位基因频率降低。具有 apoE ε4 等位基因的脑出血患者预后较差（Basum et al，1996)。

3. 凝血及止血系统的研究 凝血酶作用于凝血因子 FXIII，将 α 亚单位激活，α 亚单位选择性地把纤维蛋白单体与其他物质（包括 α2 抗纤酶）连接起来，纤维蛋白的交连增强了其机械力和对抗纤溶的能力。Catto 等研究了这一突变与卒中的关系，发现在原发性脑出血患者中其频率比对照组高（$P=0.05$)，但在脑梗死组中不显著，认为 FXIII Val34 Leu 突变可能有利于生成较弱的纤维蛋白结构，促发原发性脑出血，而对脑梗死具有保护作用。纤维蛋白原 Bβ 链基因 448 位存在 G/A 多态性。Carter 等研究了此多态性与急性脑

卒中（其中脑出血 18 例）的关系，发现女性患者组与对照组基因型分布有显著差别，认为等位基因 A（赖氨酸）可能对女性卒中发病起保护作用，但此研究未区分卒中类型。

4. Endoglin 基因 Endoglin 是一种跨膜糖蛋白，在血管内皮细胞上水平较高，在遗传性毛细血管扩张症中有基因突变。Alberts 等对 103 例散发型脑出血组及 202 例对照组研究了 endoglin 基因第 7、8 外显子之间的 6 个碱基的插入情况，发现插入纯合子在脑出血组比对照组显著增多（0.87∶0.20，$P=0.012$），认为这种插入可能改变了 endoglin 基因的转录和表达，或者影响了 endoglin 基因与其他对血管完整性有关键作用的蛋白质的相互作用。另外，Endoglin 基因插入或许标志在 endoglin 基因位点或其周围有其他遗传变异可增加脑出血的发病危险。

（二）遗传性脑出血

目前发现的两种遗传性脑出血实际上属于脑淀粉样血管病（CAA）的两种特殊类型。从遗传形式上都是常染色体显性遗传，临床表现相似，但病理上有区别。

1. 荷兰型（hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis of Dutch type，HCHWA－D） 此病理特征为大量的 Aβ 沉积于软脑膜的小动脉及皮质的微动脉，引起反复出血。Aβ 是由 APP 转变而来的，APP 基因位于 21 号染色体上，被认为是 Alzheimer 病致病基因。Leyy 等对 HCHWA－D 患者的 APP 基因第 14、15 外显子研究发现，在 APP cDNA 的 1 852 位的核苷酸由 G→C，使 Aβ22 位的谷氨酰胺代替了谷氨酸，这一突变致使蛋白质易于水解和积聚。

2. 冰岛型（hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis of Iceland type，HCHWA－I） HCHWA－I 的临床表现与 HCHWA－D 非常相似，病理上是由胱蛋白 C 的类淀粉样蛋白在脑血管壁上沉积形成的脑血管病变，这种类淀粉样蛋白是一种突变了的胱蛋白 C，其基因编码第 68 位密码子的 CTG→CAG 突变使亮氨酸变谷氨酰胺。人类的胱蛋白 C 基因位于第 20 号染色体的短臂上，由 4 500bp 组成了 3 个外显子，编码 120 个氨基酸。正常的胱蛋白 C 是一种半胱氨酸蛋白酶抑制剂，L68Q 胱蛋白 C 变异型比野生型更易产生二聚体，并且与温度有很大关系，这可能与其在血管壁上的沉积有关。

三、脑出血后病理生理机制的研究进展

特别是近十年来，发现脑出血后周围组织的继发性损伤是影响患者预后的主要因素之一，目前研究主要集中在脑水肿、脑缺血及白细胞在这一损伤过程中的作用等 3 个方面。

1. 对脑内血肿病理作用的重新认识 以往认为，活动性脑出血多是一次性的，很少持续 1 小时以上。近年来，CT 在临床上的广泛应用，发现起病 1 小时后出血仍可继续。Brott 等报道脑出血早期血肿扩大的 103 例中，至少有 38%的患者在病后 24 小时内血肿扩大，多数再出血患者于 3～4 小时内病情加重。Kazui 等研究发现：①血肿扩大的发生率在超急性期最高，但也可偶见于发病 6 小时后；②发病 24～48 小时行第 1 次 CT 扫描的患者，无血肿扩大。亦有在病后第 2～14 天内病情加重系血肿扩大的报道。因此，脑出血患者于发病后仍有继续出血危险。多数血肿扩大发生在病后 24 小时内。血肿扩大多与病情加重有关，但约 13%血肿扩大患者病情稳定，而 46%病情加重患者没有血肿扩大。脑水肿、脑积水和脑室扩大及器官功能衰竭、感染、水电解质失衡、血压异常及营养不良等系统紊乱

亦可导致病情加重。血肿继续扩大多发生于年龄较轻、病变部位深、高血压未能控制、急骤过度脱水治疗及病前服用阿司匹林或其他抗血小板药物等情况。血肿扩大部位多在丘脑、壳核或脑干，且易继发脑室出血。脑出血后，除血肿本身的占位性损害外，尚有周围脑组织血液循环障碍、代谢紊乱如酸中毒、血管运动麻痹、血脑屏障受损及血液分解产物释放多种生物活性物质对脑组织的损害。有学者用50μl微气囊充胀模型研究单独占位效应引起的缺血性改变，发现远隔区的缺血性损害明显少于注入同等血量的脑出血模型。血浆中的白蛋白、细胞膜性成分裂解及细胞内释放的大分子物质可经组织间隙向脑组织渗透，参与脑水肿形成；血浆及细胞中的血管活性物质顺着压力梯度可向脑组织弥散，引起血管痉挛、血管扩张或血管通透性改变；来源于血肿外的一些血管活性物质如组胺、5-羟色胺、激肽、缓激肽、花生四烯酸及其代谢产物增多，亦可加重脑组织损害。红细胞外渗破坏，血红蛋白分解释放出铁离子和血红素，可诱导产生大量的自由基；神经细胞内含大量溶酶体，溶酶体膜被氧自由基破坏后，各种水解酶释放至胞浆中，使神经细胞进一步损伤或坏死。血管内皮细胞损伤产生的内皮素可导致细胞内钙离子超载；另外通过激惹兴奋性神经毒性氨基酸，促进神经细胞的坏死。Delbigio等发现病灶中强烈的嗜中性反应可加重血肿周围神经元损害。血凝块和受损的脑组织释放化学趋化因子包括凝血酶，促使中性白细胞向血肿及其周围脑组织转移，成为活化的白细胞。这种活化的白细胞可发生流变学改变，表现为聚集性、黏附性的增高和变形性降低，造成微循环有效面积减少，致使有效灌注压下降。此外，活化的白细胞还可产生活性物质、酶类（如蛋白水解酶）及自由基等，对局部脑组织造成直接而严重的损伤。

2. 局部脑血流量的变化　有学者对大鼠实验性脑尾状核出血模型用放射自显影法观察局部脑血流（rCBF）的改变，发现假手术组和血肿量为25、50和100μl的各组在血肿形成后1min，迅速出现血肿部位及同侧额叶的rCBF明显下降，其下降程度与血肿大小成正相关。国内有人用SPECT观察了30例脑出血患者CBF的变化，其中仅7例病灶区血流量下降（大于CT所见的范围），其余病例均表现为皮质和小脑半球广泛缺血。Mendelow通过50μl微球囊脑出血模型于血肿形成后10min清除，4小时后rCBF下降程度及范围与未清除血肿相近似，但24小时后下降程度与范围有所减少。而在血肿形成后2.5小时清除血肿，无论是4小时还是24小时后的rCBF下降都与对照组无显著性差异。这表明脑出血后rCBF下降及缺血性损害在血肿形成后即发生，不能完全被早期清除血肿所阻止。一般来讲，血肿越大，rCBF下降越明显。最显著的是额区或运动区。丘脑出血rCBF下降较壳核出血更显著，血肿周围脑组织低灌注状态更为明显。rCBF下降高峰期在15天以后，1个月左右达到最低点，并持续一段时间后恢复，即使早期血肿完全吸收或手术清除血肿后，rCBF的下降仍持续相当长时间。因此尽早提高rCBF也是改善脑出血预后的重要措施之一。

3. 脑水肿　在大鼠实验性脑出血的研究中发现，出血周围组织的水肿在出血后4小时开始，至24小时达高峰，2~3天后开始消退。血脑屏障的变化与此时间点一致，而K^+在前12小时无明显变化，随后出现下降，并持续达2~3天。血脑屏障的改变也在出血后4小时出现，12~48小时最为严重。出血的远侧区和对侧区组织水肿产生较迟，程度也较轻，Na^+和Cl^-的变化与出血周围区一致，K^+和血脑屏障的通透性没有显著的变化。因此认为，在脑出血后，血肿周围区的水肿早期为血管源性脑水肿，而在后期可能存在着细胞毒性脑水肿。远侧及对侧区的水肿显然为出血区水肿液扩散的结果。Yang等用自体血注

入小鼠尾状核研究脑水肿、rCBF和血脑屏障通透性关系，发现同侧基底节区水肿在24小时内进行性加重达高峰，以后保持恒定，直到第5天开始消退。水肿在出血灶周围最严重，同侧大脑皮质、对侧皮质和基底节也有水肿。血肿周围脑水肿既有血管源性，也有细胞毒性，远离病灶的脑水肿是血管源性脑水肿扩散的结果。Lee等先后报道了外源性凝血酶引起脑水肿及神经元损害，用入血的不同成分分别注入小鼠右侧基底节区观察脑水肿情况，发现单独注入血浆或浓缩红细胞均不产生明显的水肿，只有注入含血浆和血细胞的全血时才能产生明显的脑水肿。说明脑水肿的形成既需血浆又需血细胞成分参与。凝血酶特异性抑制物水蛭素可阻止脑水肿形成，说明凝血酶直接参与脑出血后脑水肿的发病机制。最新研究表明，早期脑水肿可能是由于凝血酶激活酶原或通过细胞毒性受体调节的直接细胞毒性作用，后期则是由于血脑屏障破坏形成的脑水肿。

4. 脑出血后凝血、抗凝、纤溶状态　有学者测定52例脑梗死和18例脑出血患者有关凝血的19项检查指标，结果出血性卒中与缺血性卒中之间无一项有差异性。林秀瑾研究了54例急性期脑出血，证实出血性卒中急性期血液呈高凝状态。崔元孝等测定了56例高血压脑出血患者急性期血中抗凝血酶Ⅲ（ATⅢ）活性和抗原含量均显著低于对照组，ATⅢ降低主要是在凝血过程中消耗所致。张学勤等报道了23例脑出血的血浆纤溶动态观察结果，观察期内纤溶酶原活性无显著变化，D二聚体水平于发病后48h内显著升高，以后逐渐上升，至病程2周末达高峰，1个月时略下降。提示脑出血后纤溶激活更为缓慢。综上所述，脑出血急性期脑组织损伤后释放组织凝血活酶使血中凝血活性升高，抗凝血酶消耗性降低，纤溶活性代偿性升高。了解并掌握其规律性，有助于药物治疗及促进血肿的吸收和神经功能的恢复。

尽管近年来对脑出血病理生理的研究揭示了脑出血时脑损害的病理过程，明显改善了脑出血的治疗现状，但脑出血的病理生理机制十分复杂，对它的认识有待进一步深入。

四、脑出血的实验治疗

对脑出血的治疗主要包括手术清除血肿和药物治疗两方面。

（一）手术清除血肿

Sinar等用充气的气囊来模拟脑出血，用放气来模拟手术清除血肿的过程。他发现充气后rCBF有明显下降，出现脑缺血的病理变化。充气后10分钟放气，4小时内的rCBF仍然呈持续性下降趋势，脑缺血的病理变化无明显改善，他认为：早期清除血肿对脑出血的治疗无明显作用。而Nehls等用同样的方法进行了实验，但他观察的时间较长（24小时），结果发现：早期清除血肿，使脑血流下降的程度明显减轻，神经症状的改善也较明显，脑缺血的病理变化也减轻。

立体定向手术清除血肿是近年来外科方法治疗自发性脑出血的研究热点。1999年，Deinsberger及其同事在“二次注血法制作脑出血模型”研究发现：脑出血后早期（30分钟或120分钟）注入重组组织型纤溶酶原激活物（r-tPA）溶解血肿，30分钟后再进行血肿抽吸术可有效地减少缺血脑组织的范围及残留血凝块的大小。

（二）药物治疗

1. 钙通道拮抗剂　Kleiser等用氟桂嗪治疗脑出血，发现它对脑出血后偏瘫有明显的改善作用，作者推测可能与rCBF改善有关。Sinar等发现尼莫地平可以减缓脑出血后脑血

流的下降，减少血肿周围脑缺血的范围。

2. 心钠素 Cary 向大鼠脑内注入细菌胶原酶制造脑出血模型后 4 小时，腹腔注入心钠素（Atrialnatriruetic peptide，ANP），出血后脑水肿明显减少。因此，作者认为，心钠素对于脑出血后继发脑水肿的治疗有效，这种作用可能是因为 ANP 能够减少损伤组织的钠含量，进而减轻脑水肿。

3. 肾上腺皮质激素及其相关物质 Juvajev 发现促肾上腺皮质激素释放因子（hCRF）能够减轻血管源性脑水肿，可以替代肾上腺皮质激素，既可以取得实质性的疗效，又可以避免长期使用皮质激素的副作用。Park 发现甲基强的松龙在治疗实验性脑损伤后脑水肿的作用，与剂量、给予时间及给药方法有关，在脑损伤后 4 小时内给药，大剂量之后给予维持剂量者疗效好。

4. 纤溶酶原激活物 Sinar 等发现尼莫地平可以减缓脑出血后脑血流的下降，减少血肿周围脑缺血的范围。Rosenberg 等（1990）利用脑内注入胶原酶诱导脑出血模型观察了精氨酸加压素 V_1（$AVPV_1$）受体拮抗剂［d（CH_2)$_5$Tyr（Me）Arg］、心房利钠多肽（ANP）、钙通道阻滞剂（S）－emopamil 及金属基质蛋白酶抑制剂 BB－1101 可明显减少脑出血后脑水肿，心房利钠多肽还有保护血脑屏障的作用。Altumbabic 等（1998）在该模型上观察到链激酶（streptokinase）溶解血肿模型后再进行血肿抽吸对脑出血后神经功能及神经元损伤具有改善作用。

5. 金属蛋白酶抑制剂 最近的研究发现金属蛋白酶抑制剂可以阻止脑出血后脑水肿的形成。Gray 在向大鼠脑内注射细菌胶原酶制造脑出血模型，发现胶原酶引起剂量依赖的血肿形成及继发脑水肿，而在该损伤后 6 小时用金属基质蛋白酶（matrix metal prtoeinase）抑制剂、BB－1101 治疗，可以明显减少周围脑组织水分和盐离子含量的增多。

6. 氨基丁酸（GABA）拮抗剂 Lyden 等（2000）则观察到人工合成的氨基丁酸（GA-BA）拮抗剂 Ganaxolone 对脑出血大鼠神经功能的改善作用。

目前对脑出血的治疗还没有十分有效的方法，特别是缺乏有效的药物治疗，因此寻找治疗脑出血的有效药物是今后应该加强的工作。

（徐广润）

第二节 脑 出 血

脑出血一般指脑实质和脑室内出血。从受损破裂的血管可分为动脉、静脉及毛细血管出血，若从病因可分为外伤性和退变性两类。常见者为高血压患者引起脑内小动脉破裂出血。

一、病因和发病机制

1. 高血压性脑出血 大多数脑实质内出血是由于小动脉的微动脉瘤破裂所致，而小动脉微动脉瘤又是由于长期高血压的结局。这些微动脉瘤多位于脑底部的穿动脉，如豆纹动脉和丘脑穿动脉，基底动脉的旁中央动脉如脑桥的旁中央穿支等，因此出血部位多在壳核、丘脑、脑桥等处。微动脉瘤的形成是由于高血压长期机械性刺激，引起小动脉内膜的水肿及通透性增高，血浆中的许多成分包括脂质沉积血管壁中，加以血管壁本身的营养障

碍，管壁呈透明脂肪样变，此时血管的自身调节功能减弱，并在血流的冲击下逐渐形成。若血浆中的纤维蛋白溶解酶渗入血管壁可导致管壁纤维素样坏死。无论是微动脉瘤或管壁纤维素样坏死，均可由于某些诱因，诸如情绪剧烈波动或过度体力劳累而引起血压剧升，导致管壁不能承受其压力而破裂出血。

2. 非高血压性脑出血　脑动脉淀粉样血管病，由于淀粉物质沉积在脑内中、小动脉壁的中、外层形成血管病，且以软膜动脉、皮质和皮质下动脉容易受累，血管壁增生变厚，管腔狭窄，管壁被动扩张，甚至自发破裂出血；脑动脉淀粉样血管病也可先形成粟粒状动脉瘤，再引起破裂出血。脑血管畸形包括动静脉畸形、海绵状血管瘤、毛细血管扩张症等，均属颅内血管胚胎时期发育异常或发育不全所致。其中以脑动静脉畸形多见。由于动脉血直接进入静脉，使动脉压大幅度下降，血管自身调节功能丧失，静脉内压力升高超过周围静脉压，邻近静脉回流受阻引起怒张，当发展至一定程度时可引起破裂出血。颅内动脉瘤，先天性脑动脉瘤多见于脑底动脉环分杈处，系动脉中层弹性纤维发育不良或缺陷所致；继发性脑动脉瘤常系脑动脉粥样硬化的结果，如夹层动脉瘤；较少见者为血管壁感染引起的炎症性动脉瘤，霉菌、细菌甚至螺旋体均可能为其病原。当瘤壁损害严重及承受血压的能力达到一定限度时即可引起瘤壁破裂出血。非高血压性脑出血也可继发于凝血机制异常的疾病如白血病、特发性血小板减少性紫癜、脑内转移癌及应用抗凝剂、溶栓剂等。

血液从病变的脑血管溢出后，立即形成一个大小不等的血肿。由于血管破裂的同时可激活血液中内、外源的凝血途径，加以脑组织中富含凝血活酶，致使局部凝血功能迅速增强，形成止血栓；又由于血肿本身压迫周围脑组织而有利于出血的停止，故出血一般在1至2小时之内可停止。血液从破裂处外渗大多不超过4～6小时，出血一旦停止则再度在该部出血的机会较少。但血肿可压迫周围的脑组织引起局部脑水肿及缺血性坏死，重者可引起脑室向对侧移位。局部脑水肿也可扩散至全脑及脑干，导致严重的小脑幕切迹及扁桃体枕骨大孔疝等而危及患者生命。溢出的血液也可穿破脑组织而流入脑室或蛛网膜下腔，如丘脑出血易直接流入第三脑室，血块若堵塞于大脑导水管等处则易促发梗阻性脑积水而加速脑疝的形成。血液破入脑室及蛛网膜下腔称继发性蛛网膜下腔出血，这些变化都是临床症状趋向严重恶化发展的因素。如果出血量很少，则血肿也小，临床症状也较轻微，血肿可逐渐被完全吸收，病情也可迅速获得改善。

回顾既往曾经注意到豆纹动脉的分支呈直角发出，在其转变处可能由于血压骤升或突降而导致血管损伤破裂。另一类研究认为先有血管痉挛或毛细血管内血液停滞，使脑组织发生“出血前软化”致使脑组织失去对血管的支持，最后引起出血，但这些看法已渐被否定。

二、病　　理

粟粒性动脉瘤或微动脉瘤破裂是脑内出血的主要原因。这些微动脉瘤多发生在250微米以下微动脉上，少数见于管径为500微米的小动脉上，该瘤直径多为2 mm，镜下可见瘤壁透明样变并有胶原组织，中层变薄或中层及内弹力层增多仅见于囊口处。脑组织的神经病理改变随患者存活时间而各异。一般发病后迅速在脑内形成血肿，其内无脑实质，周围组织水肿坏死，并有红细胞溢出小血管周围。小动脉壁呈纤维素变性、坏死、增生或动

脉硬化。发病后24～48小时即可在血肿周围有大量多核白细胞浸润，但属非炎症性反应。继而小胶质细胞增多并转变为巨噬细胞，逐步吞噬血肿周围坏死的脑组织及红细胞破坏后产生的含铁血黄素。如果吞噬髓鞘脂质，则在普通HE染色后，可见胞浆内呈格子状故称格子细胞。含铁血黄素不但可见于巨噬细胞内，也可见于细胞外，这在发病后10～15天时最易查见。此时，中性多核巨细胞基本消失，胶原纤维已经开始增生，新生的血管也已增多。血肿也由咖啡褐色逐步转呈桔黄棕色胶样物质，血肿内的红细胞坏死。溶解并被吸收。如果血肿小，可遗留一裂隙状腔隙，内含血色素样物质并渐被吸收；若系陈旧的大血肿则一般在一个月后，可见血肿外围形成一个囊壁。此壁主要由胶质纤维和少量结缔组织组成，且含纤维母细胞、新生的血管、巨噬细胞和格子细胞，甚至由血铁质而来的铁痂，即形成了一个完整的中风囊而遗留脑内。溢出的血液若在大脑半球基底节区，血液常沿纤维走行方向经脑室前角破入侧脑室，也可直接穿破岛叶而流入蛛网膜下腔。伴随脑内出血的严重病理改变可有脑水肿，脑室移位，脑疝及继发性脑干出血或梗塞，这常是致死的主要原因。

三、临床表现

(一) 一般临床表现

以寒冷季节容易发病，特别是气温突然变化时尤易波及老年人。大多发病于白天活动状态时，但部分病可在夜间发病。不少患者在发病时或发病前有情绪激动、剧烈体力活动、饮酒、便秘、剧烈咳嗽或性交等诱发因素，这些因素可使血压骤然升高而导致血管破裂。少数患者发病前有头痛、头晕或短暂性肢体运动及感觉障碍等，多数可无任何先兆表现、而迅速出现神经系统症候。起病突然，神经系统症状发展迅速，甚至很快出现不同程度的意识障碍，轻者可呈思睡，重者可嗜睡甚至昏迷。少数以癫痫发作起病或出现大小便失禁。可迅速出现双眼同向偏斜。优势半球出血者可伴以失语症。病变对侧偏瘫。如脑水肿发展迅速，可引起双侧病理征阳性。有时出现脑膜刺激征。眼底可有视网膜出血和视神经乳头水肿。瞳孔可不等大、双瞳孔缩小或开大。急性脑血管病引起的内脏综合征者常表现为心律不齐、呃逆、呕吐出咖啡色样胃内容物、呼吸节律紊乱、体温迅速上升及心电图异常等变化。脉搏常有力或缓慢，血压多升高，晚期可出现肢端发绀，偏瘫侧多汗，面部苍白或潮红以至出现去脑强直和植物状态。

(二) 不同部位脑出血的临床表现

1. 壳核出血　壳核出血最为多见，几乎占高血压脑出血的半数以上。主要由于豆纹动脉外侧组血管破裂所致。该组动脉是大脑中动脉的小分支，穿入脑内，主要供血壳核，内囊后肢的背侧及腹侧部以及部分尾状核等位置，它们垂直离开大脑中动脉，管壁肌层常有缺陷，故在高血压冲击下易形成微动脉瘤，因此壳核出血便成为好发部位。当外侧组动脉末梢微动脉瘤破裂出血时，血肿往往向外囊方向发展，若靠近内侧的动脉发生破裂，则血肿往往波及内囊，甚至丘脑部位。

当出血量较小而只局限在壳核时，临床症状较轻，常呈病变对侧轻偏瘫，且多能基本恢复；但大多出血较多，血肿向后上方发展而破坏内囊后肢甚至丘脑部位，严重者血肿穿破侧脑室壁而流入脑室内。临床表现则因血肿损坏的范围及程度而表现轻重不一。典型表现为病灶对侧偏瘫且以下肢重上肢轻，病灶对侧偏身感觉障碍及病灶对侧同向偏盲，此称

"三偏症"，但常不同时存在。此外，可出现双眼向病灶侧凝视即同向偏斜。优势半球受损可出现基底节失语；辅侧半球受损则易出现各种体象障碍，如病觉缺失（Anosognosia）、偏瘫失语症（anosodiaphoria）、自体部位失认症（Autorpagnosia）及多肢幻觉等。体象障碍尤易见于神志尚清晰的急性期。

血肿破入脑室者常有轻重不同程度的意识障碍，可由意识朦胧、嗜睡至不同程度的昏迷。若病灶侧瞳孔稍大及病灶同侧出现病理反射甚至强迫头位，应考虑已发展至小脑幕切迹疝及枕骨大孔疝的可能。

2. 丘脑出血　丘脑的血液供应主要来自大脑后动脉的分支丘脑膝状体动脉及大脑中动脉的穿支豆纹动脉。丘脑膝状体动脉供血整个丘脑或丘脑外侧；豆纹动脉则供血丘脑内侧。这些血管破裂可引起丘脑全部或部分出血，其临床表现根据出血大小、丘脑受损范围及其扩展方向而不同。轻者出血只局限在丘脑外侧核或内侧核，一般表现为表情淡漠、嗜睡、欣快及尿失禁，病变对侧偏身感觉缺失等。当血肿范围损及内囊可出现偏瘫，损及外侧膝体出现对侧视野同向偏盲，损及中脑背侧常出现双眼向上凝视、瞳孔大小不等及眼睑下垂。偶见丘脑内侧核出血，血液直接破入脑室，其症状轻，甚至无意识障碍。全丘脑出血症状严重，其意识障碍也严重，可出现四肢瘫痪、抽搐、去脑强直发作、眼位障碍、瞳孔大小不等、呕吐、脑膜刺激征及高热等症状。血肿压迫第三脑室移位可累及丘脑下部出现高热，脉搏快及血压升高等生命体征，常提示预后不良。

3. 尾状核出血　比较少见，在CT应用以前难以诊断。尾状核由豆纹动脉内侧组，包括其中一条最大的回返动脉所供应，这些动脉破裂可引起尾状核出血。一般发病较急、头痛、呕吐，并有不同程度的意识障碍及脑膜刺激征。临床表现酷似蛛网膜下腔出血。常伴短时眼球水平及垂直运动障碍，但预后较好。

4. 脑叶出血　脑白质或皮层下出血，约占高血压脑出血的1/10左右。此型出血尤易见于中、青年患者。血肿可位于额、颞、顶、枕叶，可以一侧，也可两侧同时发生，脑叶出血的临床表现多种多样，程度轻重不等，主要取决于出血的部位和血肿的大小。不少患者表现酷似蛛网膜下腔出血，仅有头痛、呕吐、颈项强直及克氏征阳性，且脑脊液呈血性。有些患者可出现意识障碍、失语、抽搐、偏身运动及感觉障碍，表现酷似壳核出血，故脑叶出血常需依靠脑CT扫描方能确诊。各脑叶出血的临床特点为：①额叶：以剧烈头痛、呕吐、抽搐发作及精神异常为主；②颞叶：出血对侧偏瘫、偏身感觉障碍及失语症；③顶叶：轻偏瘫、偏身感觉障碍、失语症、失用症；④枕叶：以出血对侧视野同向偏盲为主。

5. 脑干出血　为出血最常见的部位。因供血脑桥的基底动脉发出的旁正中穿支破裂出血所引起。起病急骤，可先有剧烈头痛及呕吐，多迅速陷入昏迷，以累及双侧脑桥者多见，出现双侧针尖样瞳孔，核性面神经瘫痪及四肢弛缓性或痉挛性瘫痪，双侧巴氏征阳性，常伴中枢性高热及呼吸节律紊乱。脑桥出血也可先在一侧再扩展至对侧，故先呈一侧外展及面神经伴对侧上下肢瘫痪即交叉性瘫痪，因累及脑桥中的凝视中枢，故常出现双眼向病灶对侧凝视。出血量大时，向中脑下部，甚至丘脑部位发展，血液也可直接破入第四脑室并累及延髓，预后极差。小量局限性脑桥出血，临床表现颇似梗塞，常需脑CT确诊，其预后较好。

6. 小脑出血　多位于一侧小脑半球齿状核及其附近，多以剧烈呕吐、眩晕、难以站

立及行走的共济失调症状而突然发病。发病之初神志清晰，可诉一侧枕部剧痛，检查可有构音不清，眼球震颤，偶见双眼凝视障碍，颈项强直及病变侧肢体共济失调，但随病情发展在数小时后转呈昏迷。由于小脑出血在意识发生障碍前无肢体无力及感觉缺失，可借以和大脑出血相区别。当出血量大并扩展至对侧小脑半球、破入第四脑室、堵塞大脑导水管和压迫脑干时，症状随之迅速转重甚至形成幕上疝及枕骨大孔疝。随进行性意识丧失，可出现眼球运动障碍如眼球偏斜、凝视麻痹、一侧或双侧瞳孔缩小、双侧巴氏征阳性、去皮质状态及呼吸节律紊乱等危及生命的征候。

7. 脑室内出血　原发性和继发性两类。原发性脑室内出血常见的病因是脉络丛动脉瘤、动静脉畸形及脑室壁血管破裂，在室管膜下区1.5cm以内血管破裂出血均属原发性脑室内出血。继发性者主要由于脑实质出血破入脑室内所致。原发性脑室内出血发病年龄较继发性者为低。一般脑室内积血量越大则病情越严重，但积血量虽大而未造成急性梗阻性脑积水者仍可存活；相反，脑室系统血量虽然不大，而血块阻塞了脑室系统，阻碍脑脊液循环，导致颅内压急剧升高，仍可导致严重后果。原发性者临床表现轻时只出现头痛呕吐而无局灶性体征；重者可剧烈头痛、频繁呕吐、昏迷、瞳孔缩小或大小不等、偏瘫、抽搐、双侧巴氏征阳性、脑膜刺激征及高热等症候。继发性脑室内出血当有以出血灶部位为主的临床症状与定位体征。

多部位同时发生脑出血者极为罕见，但幕上脑出血可在对称部位发生，称镜像现象，如两侧壳核同时出血。脑出血极易并发内脏综合征如胃大出血、呼吸节律改变、肺水肿、心电图异常等，这主要由于严重脑水肿、脑疝而累及丘脑下部及边缘系统所致。

（三）辅助检查

1. 血常规　常有白细胞及中性多核白细胞增高，大多总数在$10\times10^9/L$以上。

2. 尿常规　多有尿蛋白增高，少数有尿糖出现，可能系应激血糖增高所致。

3. 血生化　高血压动脉硬化性脑出血者尤易出现尿素氮增高。常有应激性血糖增高及糖耐量试验呈延缓现象。昏迷患者发病稍久可有血中电解质及酸碱平衡紊乱。

4. 脑脊液　大多数患者因出血破入脑室或蛛网膜下腔而呈血性脑脊液，并有蛋白质增高，糖及氯化物正常。存活的患者，在发病后数日或1周后，脑脊液转黄色，并有白细胞轻度增多。多数脑压高于1.96kPa（200mmH_2O），故腰穿应小心谨慎的进行，当疑有颅后窝出血时应禁忌，以防迅速出现脑疝。

5. 脑电波描记　急性期尤其在发病后几天之内所做的脑电图，有时对诊断特别是定位诊断有一定的价值。急性大量内囊区域出血，可见弥漫性持续性不规则的中或高级波幅慢波或尖波，尤易见于病灶侧的额顶区，同时病变侧的背景活动受抑制而减低。出血压迫脑干上部时，两额区可见有同时相的1～3Hz/s等慢波。由于患者原来患有广泛的脑动脉硬化、脑萎缩、高血压、心力衰竭或肺部并发症引起的脑缺氧，或因肾功不全引起电解质紊乱等因素，常使脑电描记结果难和临床相符合。

6. 颅脑超声波检查　早期应用有一定的辅助价值。主要测定中线结构有否移位，发病后数小时之内即发现有明显的中线波向出血对侧移位超过3mm，则提示确有出血灶存在。若移位出现在发病24小时以后，则应考虑是由于脑梗死引起的脑水肿所致。如见两侧脑室扩大，则有时见于小脑出血。此种检查属无创伤性，可借以重复观察以助诊断。

7. 脑计算机断层扫描（CT）　发病初期，血肿为新鲜血液和血凝块，脑CT显示边界

清晰、长圆形、梭形或不规则的均匀高密度区。周围有一"月晕状"低密度水肿带环绕。大出血常因血肿与脑水肿导致脑室、脑池及脑沟受压及中线结构移位等占位性表现。发病后几天至十余天，血肿之高密度逐渐消减，其边缘变模糊，周边低密度区增宽，此因血肿渐被吸收之故。一般在发病后1个月，血肿周围的血管及神经胶质细胞增生更加明显，形成一完整且有一定厚度的血肿壁。此时血肿已大部分被吸收，CT显示低呈等密度灶，若增强扫描可见一典型的"环形征"，血肿多在2个月后完全被吸收。脑干出血灶一般较小，较大者可使第四脑室移位及两侧侧脑室扩大。小脑出血可使第四脑室前移及侧移位，并易破入第四脑室。脑室内积血较脑实质内血肿吸收快，多在3周内完全吸收。CT对大脑内5毫米以上的血肿，一般皆能检出。血肿周围水肿在出血第1天内可不出现或表现轻微。出血后两周水肿最为明显，范围也最大，以后逐渐减轻，约在1~2月后完全消失。

8. 磁共振成像（MRI） 脑出血后不同时期血肿根据含氧血红蛋白（HBO_2）、脱氧血红蛋白（DHB）、正铁血红蛋白（MHB）、含铁血黄素的含量变化在MRI上出现不同的信号改变。超急性期（<24小时），主要成分为HBO_2，含少量的DHB，T_1示等信号，T_2示稍低信号；急性期（1~7天），主要成分为DHB，含少量HBO2，T_1示等信号，T_2示低信号，血肿中心更低信号；亚急性期（1~4周），主要成分为MHB，血肿中心有少量DHM，T_1、T_2示高信号，中心稍低信号；慢性期（>1月），血肿周边主要为含铁血黄素，T_1示低信号，T_2示血肿中心高信号，周边低信号。

9. 脑血管造影 脑出血患者脑血造影，其价值在于寻找破裂的动脉瘤或动静脉畸形等病因。出血灶在大脑半球内呈一无血管区，其外血管因受压而移位、集拢或分开、借此有助于确定血肿的大小、位置及范围。小脑出血者，颈动脉造影，显示脑室对称性扩大，为手术探查提供间接条件。部分脑出血患者，脑血管造影结果可以正常。

四、诊断与鉴别诊断

（一）诊断

典型的脑出血诊断并不困难。一般发病在50岁以上，有高血压动脉硬化史，在活动状态时急骤发病，病情迅速进展，有短时的头痛及肢体麻木前驱症状，短时内即出现严重的神经系统症状如偏瘫及昏迷等，应考虑为脑出血。

如果腰椎穿刺脊液呈血性或经脑CT检查即可确诊。当小量脑出血时，特别是出血位置未累及运动与感觉传导束时，由于症状轻微，常须进行脑CT方能明确诊断。

（二）鉴别诊断

对于以迅速发展为偏瘫的患者，首先要考虑为脑血管疾病。以昏迷发热为主要症候者应注意和脑部炎症相鉴别；若无发热而有昏迷等神经症状，应和某些内科系统疾病相鉴别。

1. 脑出血与其他脑血管疾病的鉴别

（1）脑血栓形成 本病多在血压降低状态如休息过程中发病。症状出现较迅速但有进展性，常在数小时至一两天而达到高峰。意识多保持清晰。如过去有过短暂性脑缺血发作，本次发作又在同一血管供应区，尤应考虑本病。若临床血管定位诊断可局限在一个血管供应范围之内（如大脑中动脉或小脑后下动脉等）或既往有过心肌梗塞、高脂血症者也有助于血栓形成的诊断。本症患者脑脊液检查，肉眼观察大多数皆为无色透明，少数患者

镜检有红细胞（10～100）×10⁶/L左右，可能是出血性梗塞的结果。脑血管造影可显示血管主干或分支闭塞，脑CT显示受累脑区出现界限清楚的楔形或不规则状的低密度区。

（2）脑栓塞　多见于有风湿性瓣膜病的年轻患者，也可见于有严重全身性动脉粥样硬化的老年人。发病急骤，多无前驱症状即出现偏瘫等神经症状。意识障碍较轻。眼底有时可见栓子，脑脊液正常，脑CT表现和脑血栓形成引起的脑梗死相同。

（3）蛛网膜下腔出血　多见于青壮年因先天性动脉瘤破裂致病。老年人则先有严重的动脉硬化，受损的动脉多系脑实质外面的中等粗细动脉如脑底动脉环等，形成动脉瘤，一旦此瘤破裂可导致本病。起病急骤，常在情绪激动或用力时诱发，表现为头部剧痛，喷射性呕吐及颈部强直。意识障碍一般较轻。多数无局限性体征而以脑膜刺激征为主。由于流出的血液直接进入蛛网膜下腔，故皆可引起血性脑脊液。CT显示蛛网膜下腔，尤其外侧沟及环池中出现高密度影可以确诊。

（4）急性硬脑膜外血肿　本病应有头部外伤史，多在伤后24～48小时内进行性出现偏瘫，常有典型的昏迷－清醒－再昏迷的所谓中间清醒期。仔细观察，患者在第2次昏迷前，往往有头痛，呕吐及烦躁不安等症状。随偏瘫之发展可有颅内压迅速升高现象，甚至出现脑疝。脑CT多在颞部显示周边锐利的梭形致密血肿阴影。脑血管造影在正位片上，可见颅骨内板与大脑皮质间形成一无血管区，并呈月牙状可确诊。

2. 当脑出血患者已处于昏迷状态且合并高热者，应注意和下列脑部炎症相鉴别。

（1）急性病毒性脑炎　本病患者先有高热，头痛，以后陷入昏迷。常有抽搐发作。检查可颈项强直及双侧病理征阳性。腰椎穿刺查脑脊液，多数有白细胞尤其单核白细胞升高。如患者有疱疹性皮肤损害，更应考虑本病的可能。

（2）结核性脑膜炎　少数患者因结核性血管内膜炎引起小动脉栓塞或因脑底部蛛网膜炎而导致偏瘫，临床颇似脑出血。但患者多先有发热头痛，脑脊液白细胞增多，而氯化物及糖量降低可助鉴别。

3. 当脑出血患者已处于昏迷状态，尤其老年人当应与下列疾病相鉴别。

（1）糖尿病性昏迷　患者有糖尿病史，常在饮食不加控制或停止胰岛素注射时发病。临床出现酸中毒表现如恶心、呕吐、呼吸深而速，呼吸有酮体味，血糖升高大于33.6mmol/L，尿糖及酮体呈强阳性，因无典型的偏瘫及血性脑脊液可与脑出血鉴别。

（2）低血糖性昏迷　常因应用胰岛素过量或严重饥饿引起。除昏迷外，尚有面色苍白，脉速而弱，瞳孔散大，血压下降，出汗不止及局部或全身抽搐发作，可伴有陈施氏呼吸。血糖在2.8～3.4mmol/L以下，又无显著的偏瘫及血性脑脊液可以排除。

（3）尿毒症　患者有肾脏病史，昏迷多呈渐进行，皮肤粘膜干燥呈慢性病容及失水状态，可有酸中毒表现。眼底动脉痉挛，可在黄斑区见有棉絮状弥散样白色渗出物。血压多升高，呼吸有尿素味，血BUN及Cr明显升高，无显著偏瘫可以鉴别。

（4）肝性昏迷　有严重的肝病史，或因药物中毒引起，可伴黄疸，腹水及肝肿大，可出现病理反射，但偏瘫症状不明显，可有抽搐，多为全身性。根据血黄疸指数增高，肝功异常及血氨增高，脑脊液无色透明不难鉴别。

（5）一氧化碳中毒性昏迷　老年患者常出现轻偏瘫，但有明确的一氧化碳接触史，体温升高，皮肤及黏膜呈樱桃红色，检测血中碳氧血红蛋白明显升高可助鉴别。

（6）急性酒精中毒　病前大量饮酒或呼吸及呕吐物中有酒味，临床表现呈全身松弛，

瞳孔缩小，四肢紫绀，体温下降，血内乙醇含量增高可与脑出血鉴别。

(7) 有机磷中毒 有农药接触史，临床表现有心律缓慢，瞳孔缩小，黏膜分泌物增多等副交感神经功能亢进的症状，测定全血胆碱酯酶活性或尿中有机磷代谢产物如三氯乙醇或硝基酚等有助鉴别。

五、治疗和预后

在急性期，特别是已昏迷的危重患者应采取积极的抢救措施，其中主要是控制脑水肿，调整血压，防止内脏综合征及考虑是否采取手术消除血肿。

(一) 稳妥运送

发病后应绝对休息，保持安静，应避免频繁搬运。但在送往医院途中，可轻搬动，头部适当抬高15度，有利于缓解脑水肿及呼吸，并利于口腔和呼吸道分泌物的流出。患者可仰卧在担架上，也可视情况使患者头稍偏一侧，使呕吐物及分泌物易于流出，途中避免颠簸，并注意观察患者一般状态包括呼吸、脉搏、血压及瞳孔等变化，视病情采取应急处理。

(二) 控制脑水肿，常为抢救能否成功的主要环节

由于血肿在颅内占一定的空间，其周围脑组织又因受压及缺氧而迅速发生水肿，致颅内压急剧升高，甚至引起脑疝，因此在治疗上控制脑水肿成为关键。常用的脱水剂为甘露醇、速尿及皮质激素等。临床上为加强脱水效果，减少药物的副作用，一般均采取上述药物联合应用。常用者为甘露醇+激素、甘露醇+速尿或甘露醇+速尿+激素等方式，但用量及用药间隔时间均应视病情轻重及全身情况尤其是心脏功能及有否高血糖等而定。20%甘露醇为高渗脱水剂，体内不易代谢且不能进入细胞，其降颅内压作用迅速，一般用量成人为1g/(kg·次)，每6小时静脉快速滴注一次。速尿有渗透性利尿作用，可减少循环血容量，对心功能不全者可改善后负荷，用量20～40mg/次，每日静注1～2次。皮质激素多采用地塞米松，用量15～20mg静滴每日1次。有糖尿病史或高血糖反应和严重胃出血者不宜使用激素。激素除能协助脱水外，并可改善血管通透性，防止受压组织在缺氧下自由基的连锁反应，免使细胞膜受到过氧化的损害。在发病最初几天脱水过程中，因颅内压力可急速波动样上升，密切观察瞳孔变化及昏迷深度非常重要，遇有脑疝前期表现如一侧瞳孔散大或角膜反射突然消失，或因脑干受压症状明显加剧，可及时静滴1次甘露醇，一般滴后20分钟左右即可见效，故初期不可拘泥于常规时间用。一般水肿于3～7天内达高峰，多持续2周至1月之久方能完全消散，故脱水剂的应用要据病情而逐渐减量，再行减少次数，最后终止，由于高渗葡萄糖溶液静注的降颅内压时间短，反跳现象重，注入高糖对缺血的脑组织有害，故目前已不再使用。

(三) 调整血压

脑出血后，常发生血压骤升或降低的表现，这是由于直接或间接损害丘脑下部等处所致。此外低氧血症也可引起脑血管自动调节障碍，导致脑血流减少，使症状加重。临床上观察血压，常采用平均动脉压，即收缩压加舒张压之和的半数（或舒张压加1/3脉压差）来计算。正常人平均动脉压的上限是20.0～26.9kPa（150～200mmHg），下限为8.00kPa (60mmHg)，只要在这个范围内波动，脑血管的自动调节功能正常，脑血流量基本稳定。如果平均动脉压降到6.67kPa（50mmHg），脑血流就降至正常时的60%，出现脑缺血缺氧

的症状。对患有高血压的患者来讲，如果平均动脉压降到平常的30%，就会引起脑血流的减少；如血压升的太高，上限虽可上移，但同样破坏自动调节，引起血管收缩，出现缺血现象。发病后血压过高或过低，均提示预后不良，故调整血压甚为重要。一般可将发病后的血压控制在发病前血压数值略高一些的水平。如原有高血压，发病后血压又上升更高水平者，所降低的数值也可按上升数值的30%左右控制。常用的降压药物如利血平0.5～1mg/次肌注或25%硫酸镁10～20mg/次，肌注。注意不应降的太快和过低。血压过低者可适量用阿拉明或多巴胺静滴，使之缓慢回升。

(四) 肾上腺皮质激素的应用

脑出血患者应用激素治疗，其价值除前述可有改善脑水肿作用外，还可增加CSF的吸收，减少CSF的生成，对细胞内溶酶体有稳定作用，能抑制抗利尿激素的分泌，促进利尿作用，具有抗脂过氧化反应，而减少自由基的生成，此外，尚有改善细胞内外离子通透性的作用，故激素已普遍用于临床治疗脑出血。但也有认为激素不利于破裂血管的修复，可诱发感染，加重消化道出血及引起血糖升高，而这些因素均可促使病情加重或延误恢复时间。故激素应用与否，应视患者具体情况而定。如无显著消化道出血、高血糖及血压过高，可在急性期及早应用。常用的激素有地塞米松静脉滴注10～20mg，每日一次；或氢化考的松静脉滴注100～200mg，每日1次。一般应用2周左右，视病情好转程度而逐渐减量和终止。

(五) 关于止血剂的应用

由于脑出血是由于血管破裂，凝血机制并无障碍，且多种止血剂可以诱发心肌梗塞，甚至弥漫性血管内凝血。另外，实验室研究发现高血压性脑出血患者凝血，抗凝及纤溶系统的变化与脑梗死患者无差异，均呈高凝状态；再者，高血压性脑出血血管破裂出血一般在4～6小时内停止，几乎没有超过24小时者；还有研究发现应用止血剂者，血肿吸收比不用者慢，故目前多数学者不同意用止血剂。

(六) 急性脑出血致内脏综合征的处理

包括脑—心综合征、急性消化道出血、中枢性呼吸型式异常、中枢性肺水肿及中枢性呃逆等。这些综合征的出现，常常直接影响预后，严重者导致死亡。综合征的发生原因，主要是由于脑干或是丘脑下部发生原发性或继发性损害之故。脑出血后急性脑水肿而使颅压迅速增高，压力经小脑幕中央游离所形成的"孔道"而向颅后窝传导，此时，脑干背部被迫向尾推移，但脑干腹侧，由于基底动脉上端的两侧大脑后动脉和Willis动脉环相互联结而难以移动，致使脑干向后呈弯曲状态。如果同时还有颞叶钩回疝存在，则将脑干上部的丘脑下部向对侧推移。继而中脑水管也被挤压变窄，引起脑脊液循环受阻，加重了脑积水，使颅内压进一步增高，这样颅压升高形成恶性循环，脑干也随之扭曲不断加重而受到严重损害。可导致脑干内继发性出血或梗塞，引起一系列严重的内脏综合征。

1. 脑心综合征　发病后一周内做心电图检查，常发现S－T段延长或下移，T波低平或倒置，以及Q－T间期延长等缺血性变化。此外，也可出现室性期前收缩，窦性心动过缓、过速或心律不齐以及房室传导滞等改变。这种异常可以持续数周之久，有人称作"脑源性"心电图变化。其性质是功能性的还是器质性的，尚有不同的认识，临床上最好按器质性病变处理，应根据心电图变化，给予氧气吸入，服用消心痛、门冬酸钾镁，甚至西地兰及利多卡因等治疗，同时密切随访观察心电图变化的动向，以便及时处理。

2. 急性消化道出血　经胃窥镜检查，半数以上出血来自胃部，其次为食道，少数为十二指肠或小肠。胃部病变呈急性溃疡，多发性糜烂及黏膜下点状出血。损害多见于胃窦部、胃底腺区或幽门腺区。临床上出血多见于发病后1周之内，重者可在发病后数小时内就发生大量呕血，呈咖啡样液体。为了解胃内情况，对昏迷患者应在发病后24～48小时置胃管，每日定时观察胃液酸碱度及有否潜血。若胃液酸碱度在5以下，即给予氢氧铝胶液15～20ml，使酸碱度保持在6～7之间，此外，给予甲氰咪胍鼻饲或静滴，以减少胃酸分泌。如已发生胃出血，应局部止血，可给予安络血每次20～30ml于生理盐水50～80ml，每日3次，此外云南白药也可应用。大量出血者应及时输血或补液，以防贫血及休克。

3. 中枢性呼吸型式异常　多见于昏迷患者。呼吸呈快、浅、弱及不规则，潮式呼吸，中枢性过渡换气和呼吸暂停。应及时给氧气吸入，人工呼吸器进行辅助呼吸。可适量给予呼吸兴奋剂如洛贝林或回苏灵等，一般从小剂量开始静滴。为观察有否酸碱平衡及电解质紊乱，应及时送检血气分析，若有异常，即应纠正。

4. 中枢性肺水肿　多见于严重患者的急性期，在发病后36小时即可出现，少数发生较晚。肺水肿常随脑部变化加重或减轻，又常为病情轻重的重要标志。应及时吸出呼吸道中的分泌物，甚至于行气管切开，以便给氧和保持呼吸通畅。部分患者可酌情给予强心药物。此类患者呼吸道颇易继发感染，故可给予抗生素，并注意呼吸道的雾化和湿化。

5. 中枢性呃逆　呃逆可见于病程的急性期或慢性期，轻者偶尔发生几次，并可自行缓解；重者可呈顽固持续性发作，后者干扰患者的呼吸节律，消耗体力，以致影响预后。一般可采用针灸处理，药物可肌注利他林，每次10～20mg，也可试服奋乃静，氯硝安定1～2 mg/次也有一定的作用，但可使睡眠加深或影响昏迷患者的观察。膈神经刺激常对顽固性呃逆有缓解的作用。部分患者可试用中药治疗如柿蒂、丁香及代赭石等。

近来又发现脑出血患者可引起肾脏损害，多表现为血中尿素氮升高等症状，甚者可引起肾功衰竭。脑出血患者出现两种以上内脏功能衰竭又称为多器官功能衰竭，常为导致死亡的重要原因。

（七）维持营养

注意酸碱及水电解质平衡及防治高渗性昏迷：初期脱水治疗时就应考虑这些问题，特别对昏迷患者，发病后24～48小时即可置鼻饲以便补充营养及液体。在脱水过程中，每日入量一般控制在1 000～2 000ml，其中包括从静脉给予的液体。因需脱水，故每日应是负平衡，一般水分可负500～800ml为宜，初期每天热量至少为1 500千卡，以后逐渐增至每天至少2 000千卡以上，且脂肪、蛋白质及糖等应分布合理，必要时应及时补充复合氨基酸、人血白蛋白及冻干血浆等。对于高热者尚应适当提高入水量。由于初期加强脱水治疗，或同时有呼吸功能障碍，故多数严重患者可出现酸碱及水电解质失衡，常见者为酸中毒、低钾及高钠血症等，均应及时纠正。应用大量脱水剂和皮质激素、特别是对有糖尿病者应防止诱发高渗性昏迷，表现为意识障碍程度加重，血压下降，有不同程度的脱水症，可出现癫痫发作。高渗性昏迷的确诊还要送实验室观察包括血浆渗透压增高提示血液浓缩。此外高血糖、尿素氮及血清钠升高，尿比重增加也均提示高渗性昏迷可能。为防止高渗性昏迷的出现，应及早注意，低渗液不宜输入过多，过快；有高血糖者应及早应用胰岛素，更应避免静注高渗葡萄糖溶液。此外，应经常观察血浆渗透压及水电解质的变化。

（八）手术治疗

当确诊为脑出血后，应根据血肿的大小，部位及患者的全身情况，尽早考虑是否需要外科手术治疗。如需手术治疗，又应考虑采用何种手术方法为宜，常用的手术方法有开颅血肿清除术、立体定向血肿清除术以及脑室血液引流术等。关于手术的适应证、手术时机及选用的手术方式目前尚无统一意见，但在下述情况，多考虑清除血肿：①发病之初病情尚轻，但逐步恶化，并有显著的颅压升高症状，几乎要出现脑疝，如壳核出血、血肿向内囊后肢及丘脑进展者；②血肿较大，估计应用内科治疗难以奏效者。如小脑半球出血，血肿直径大于3cm；或小脑中线血肿，估计将压迫脑干者；③患者全身状况能耐受脑部手术操作者。

立体定向血肿清除术和以往开颅血肿清除术比较更有优越性。采用CT引导立体定向技术将血肿排空器置入血肿腔内，采用各种方法将血肿粉碎并吸出体外。该方法定位准确，减少脑组织损伤，对急性期患者也适用。立体定向血肿抽吸术治疗壳核血肿效果较好。但一般位于大脑深部的血肿，包括基底节及丘脑部位的血肿，手术虽可挽救生命，但后遗瘫痪仍属较重。脑干及丘脑出血也可手术治疗，但危险性较大。脑叶及尾状核区域出血，手术治疗效果较佳。

血肿清除后临床效果不理想的原因很多，但目前注意到脑出血后引起的脑缺血体积可以超过血肿体积的几倍，可能是重要原因之一，缺血机制包括直接机械压迫、血液中血管收缩物质的参与，及出血后血液呈高凝状态等。因此血肿清除后应同时采用神经保护剂、钙通道阻滞剂等，提高临床疗效。

（九）康复治疗

生存的患者，多数遗留瘫痪及失语等症状，重者不能起床或站立。如何最大限度地恢复其运动及语言等功能，物理及康复治疗起着重要作用。一般主张只要可能应尽早进行，诸如瘫肢按摩、被动运动、针灸及语言训练等。有一定程度运动功能者，应鼓励其主动锻炼和训练，直到患者功能恢复到最好的状态。失语患者训练语言功能应有计划，由简单词汇开始，逐渐进行。感觉缺失障碍，似难康复，但仍随全身的康复而逐渐好转。

病程依出血的大小、部位、脑水肿的程度及有否并发内脏综合征而各不相同。发病后生存时间可自数小时至几个月，除非大的动脉瘤破裂引起的脑出血，一般不会发生猝死。丘脑及脑干部位出血，出血量虽少，但容易波及丘脑下部以及生命中枢故生存时间短。脑内出血量、脑室内出血量和发病后格拉斯哥昏迷指数（GCS）是预测脑出血的死亡率的重要因素。CT出血量$\geqslant 60cm^3$，GCS$\leqslant 8$，30天死亡可能性为91%，而出血量$\leqslant 30cm^3$，GCS$\geqslant 9$的患者死亡，可能性为19%。平均动脉压对皮质下、小脑、脑桥出血的预后无相关性；但影响壳核、丘脑出血的预后，平均动脉压越高，预后越差，血肿破入脑室有利于丘脑出血，但不利于脑叶出血的恢复。

（崔元孝）

临床病例讨论

病历摘要 男性，52岁，于1999年3月11日因突发头痛、头晕、恶心呕吐、左侧肢体活动不灵2小时入院。患者有高血压病史10余年，服降压药治疗，血压控制不理想。入院查体：体温37℃，脉搏82次/min，呼吸20次/min，血压180/90mmHg，神志清，有时恍惚，双侧瞳孔等大等圆，直径2.5mm，对光反射灵敏，右侧中枢性面、舌瘫，右侧

上、下肢肌力Ⅱ级，肌张力增高，右侧 Babinski 征（+）。

实验室及辅助检查　血常规 WBC 10.5×10^9/L；血清检查：血糖 7.53mmol/L（正常值 3.70~6.16mmol/L），总胆固醇 6.60mmol/L（正常值 2.32~5.62mmol/L），低密度脂蛋白 4.51mmol/L（正常值 2.52~3.50mmol/L）。头颅 CT 检查：右侧基底节区团片状高密度灶，大小约 2.0cm×2.5cm×2.5cm，右侧脑室受压变窄。心电图示：窦性心率，左室面高电压。

住院经过　入院后给予脱水降颅压、控制血压、防止消化道应激性溃疡出血、促进脑细胞营养代谢、补液等综合治疗，病情无好转。入院后 20 小时，患者逐渐神志不清，呈浅昏迷状态，双侧瞳孔直径 0.2cm，左侧上、下肢完全偏瘫，肢体坠落实验（+），Babinski 征（+）。复查头颅 CT 示右基底节区高密度灶 4.5cm×3.5cm×5.0cm，右侧脑室变窄并示高密度灶（图 12-1A）。即给予经右额入颅微创穿刺血肿抽吸引流治疗、取额部穿刺点，局麻下进行，用可控制穿刺深度的颅锥锥透颅骨，根据 CT 测量穿刺深度及方向，置引流管于血肿腔内并固定，缓慢抽吸出陈旧不凝血约 28ml，间断性用生理盐水冲洗及注入尿激酶溶解血凝块，加以引流。患者症状迅速改善，于术后第 2 天神志转清，左侧上、下肢肌力为Ⅲ级，术后第 6 天复查头颅 CT 示血肿消失（图 12-1B），拔除引流管，半月后患者已可下地行走。入院第 4 周查体：语言记忆均正常，脑神经检查无异常，四肢肌力均为Ⅴ级，无明显病理征，痊愈出院。

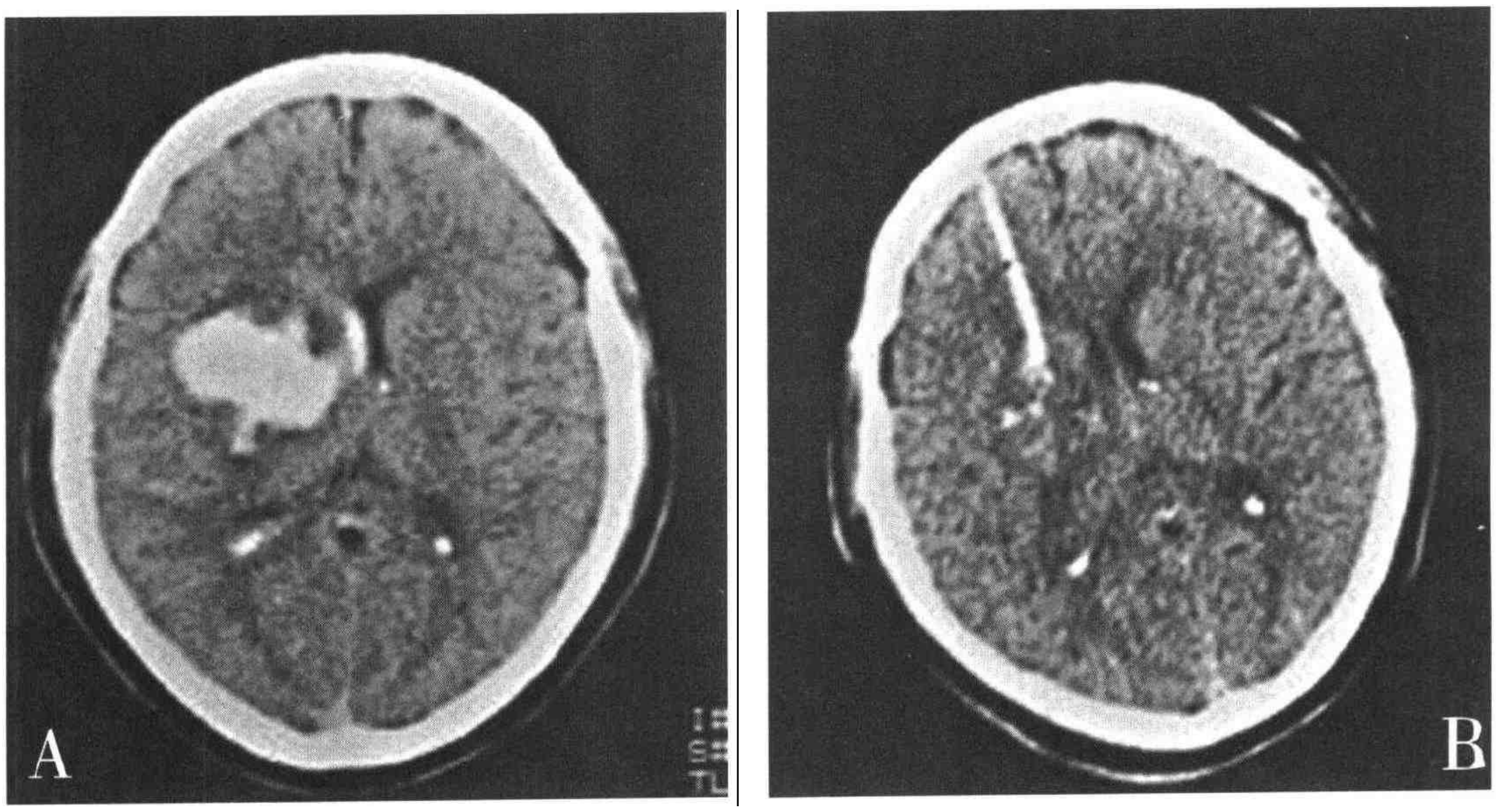


图 12-1　右基底节区脑出血

A.CT 示右基底节区团状高密度脑出血灶　B.CT 示经右额穿刺入颅微创血肿抽吸引流治疗后，出血灶显著变小，症状也随之改善

讨论　高血压脑出血在最初 24 小时血块形成过程中会出现凝血酶的释放，从而引起血肿周围脑水肿、血脑屏障破坏和细胞毒作用；而红细胞的溶解（在最初出血后 3 天左右达高峰）产生的有害物质是脑水肿形成的另一个因素，这可能与释放游离血红蛋白及其降

解产物有关。高血压脑出血在发病24小时内血肿自身也有增大的可能，因此对于重症脑出血的患者采用保守治疗不能迅速解除血肿的占位效应，及时清除血肿的分解产物，从而可能出现病情的发展，症状的加重，对神经功能的恢复产生不利影响。

本例患者突然起病，表现为头痛，左侧肢体活动不灵，脑CT提示右侧基底节区高密度灶，这与血肿对局部组织的压迫占位效应有关；而血凝块释放细胞毒性物质进一步加重局部脑水肿，使患者病情进展性加重，同时复查脑CT提示血肿已达40ml，有增大的表现，这也是患者病情进展性加重的一个原因，所以患者瘫痪加重渐进入昏迷状态。进行微创穿刺抽吸引流治疗后，将患者基底节区的血肿迅速加以清除，既减轻了血肿对脑组织的压迫占位作用，改善了局部的血液循环，同时使得凝血酶、游离血红蛋白及其降解产物等毒性物质通过引流管流出，避免了对脑组织的毒性作用。从本例患者复查脑CT情况看，血肿区域低密度水肿带不明显，而不加以引流的脑出血患者复查脑CT在血肿周围均可看到较明显的水肿带，这说明进行抽吸引流可更有效地保护脑组织，减小其受损程度，有利于功能恢复。

对高血压脑出血进行血肿清除治疗，有外科开颅手术、血肿碎吸术等方法，存在着对脑组织损伤大，功能恢复差的缺点，同时高龄患者的耐受性也差。微创穿刺抽吸引流术治疗高血压脑出血具有局部创伤轻、脑组织损伤小的特点。额部为大脑相对功能静区，大血管分布少，经额部入颅进行穿刺，不会造成重要功能损伤或误伤大血管，且定位及操作准确方便，使得皮质功能得以最大程度的保留，为康复期神经功能的恢复，减少后遗症创造了有利条件。

（上述病例及讨论均由山东省乳山市人民医院神经内科林书武副主任医师提供及撰写）

临床病理讨论

病历摘要 男性，76岁，农民。因神志不清，左半身活动不灵8小时于1985年6月3日晨8时来急诊室就诊。患者于6月2日晚曾饮酒，量不详，后因鼾声异常发现昏迷不醒及左侧肢体不能活动转来我院。既往身体健康。体检：昏迷，血压150/80mmHg，体温37℃，脉搏140次/min，呼吸20次/min，鼾声呼吸，压眶无反应。左侧眼底视神经盘边缘欠清晰，动脉变细，瞳孔4mm。右侧眼球陈旧性萎缩。左侧肢体无自主活动，四肢肌张力增高，腱反射及病理反射均未引出，颈软，双侧kernig征（－）。血红蛋白124g/L（12.4g%），白细胞13.5×10^9/L，N81%，L17%，M2%。

急诊室抢救过程中曾用20%甘露醇及胞二磷胆硷等药物治疗，但病情迅速恶化，48小时后呼吸心跳停止，抢救无效死亡。

病理检查 死后2小时行脑局部尸检。大体观察：右侧大脑半球稍肿胀，血管显著扩张充血，脑回增宽，脑沟变窄。脑穹窿面及脑底蛛网膜下腔有少量积血。右侧钩回有轻度压痕，中脑向左偏移。双侧小脑扁桃体疝，以右侧为重。脑底部血管粗细不均。质地硬，以椎动脉、基底动脉明显。未见动脉瘤及血管畸型。切面所见：右侧壳核、外囊有一7cm×3cm巨大血肿，向前累及额叶半卵圆中心白质，后方与侧脑室后角接近，向外几乎穿破岛叶至外侧沟，出血灶内壳核已被破坏并累及苍白球。出血灶经尾状核头部破入侧脑室前角，第三脑室、双侧脑室及第四脑室均有积血，透明隔向左呈弧状偏移。右侧尾状核头部也有一小出血灶，约1.2cm×0.5cm，脑干及小脑无出血灶。

显微镜检查（HE，Nissl，Weil，Masson，VG 染色）：出血灶周围可见众多小片状出血点，多位于小血管附近或围绕小血管。出血灶内可见在一不着色的血管一侧有一微小动脉瘤。出血灶周围水肿明显，神经元呈缺血改变。出血灶周围脑质中可见中性粒细胞反应。脑实质内小动脉、微动脉、蛛网膜下腔的小动脉呈不同程度的纤维化及玻璃样变。椎动脉有粥样硬化改变（图 12-2～6）。

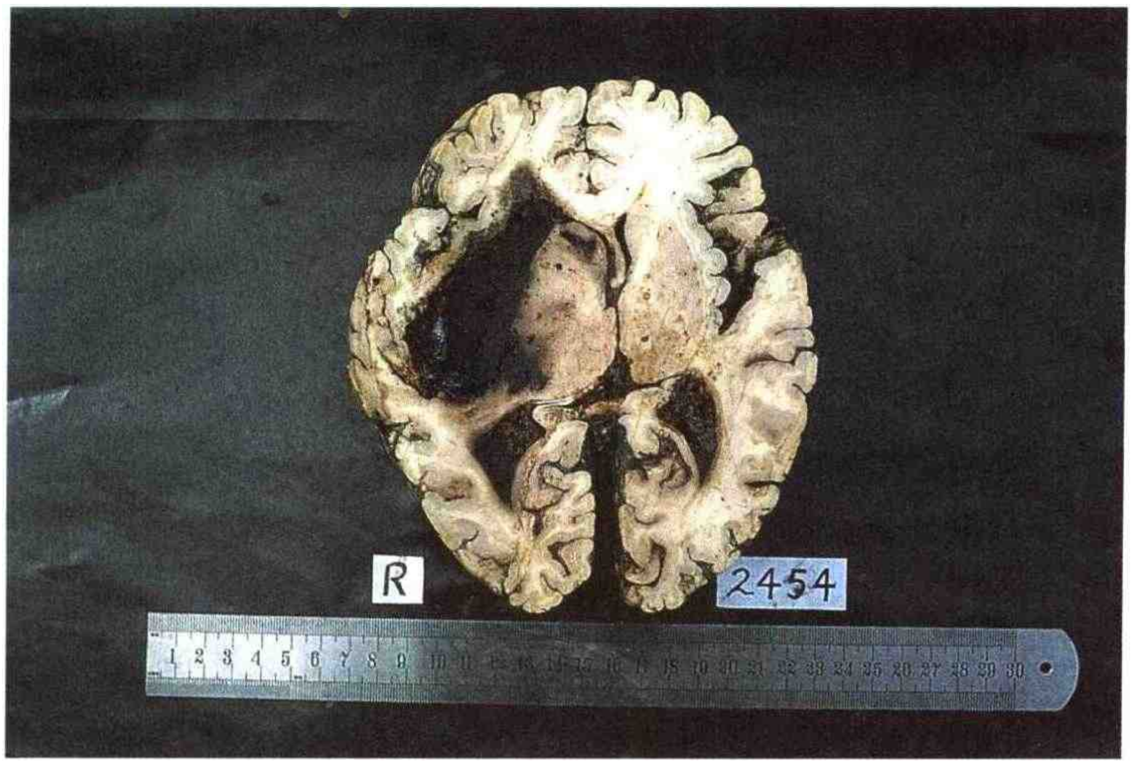


图 12-2　右壳核出血，血液经尾状核破入脑室系统

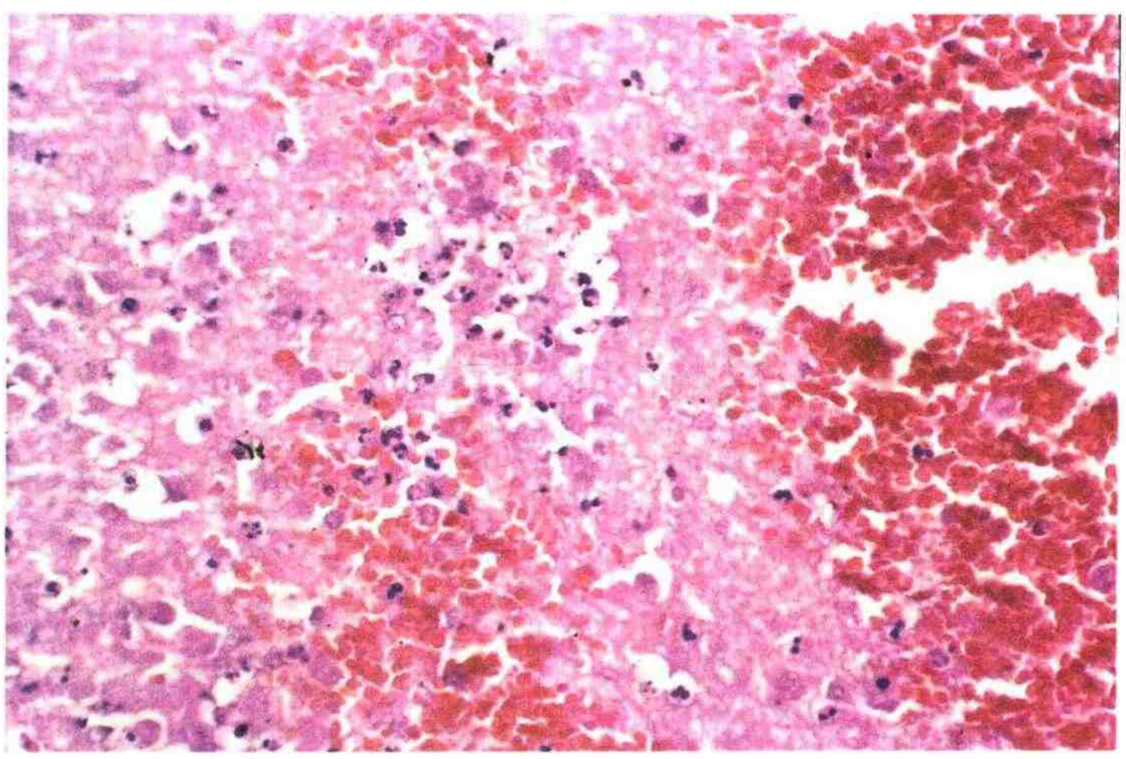


图 12-3　出血灶周围脑质中可见中性粒细胞反应　HE×100

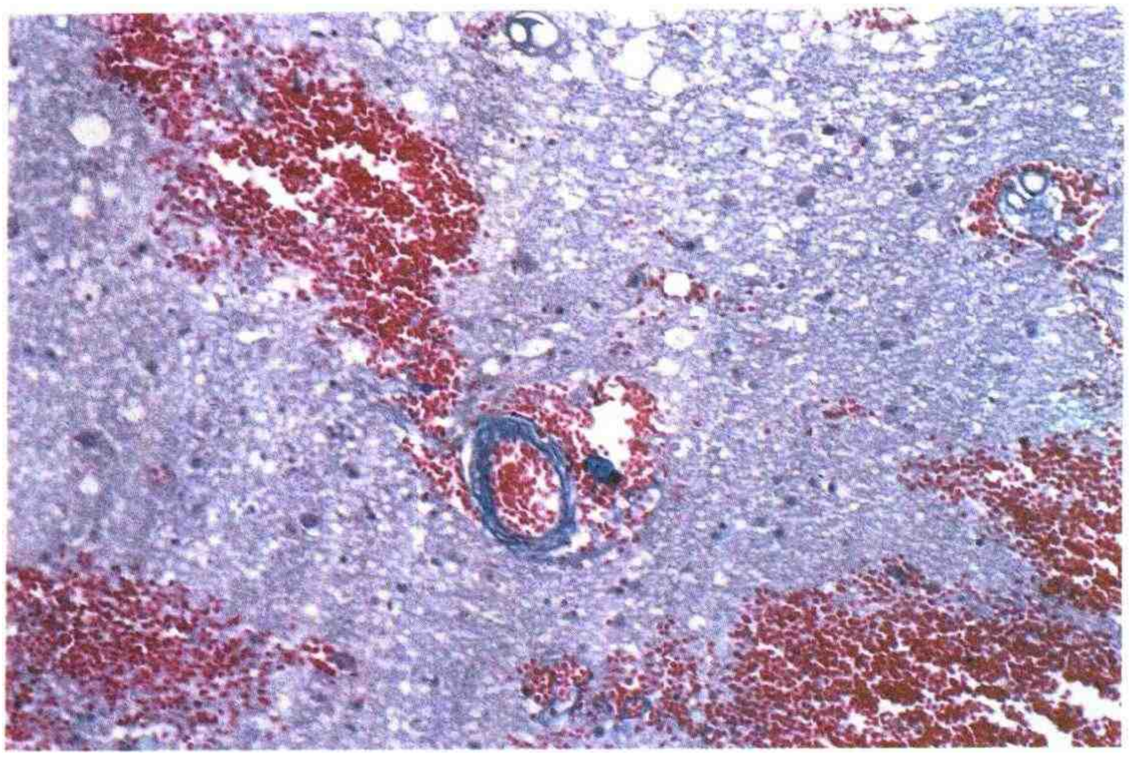


图 12-4 血肿周围小片状出血，微动脉壁已被胶原结缔组织纤维替代呈绿色 Masson×100

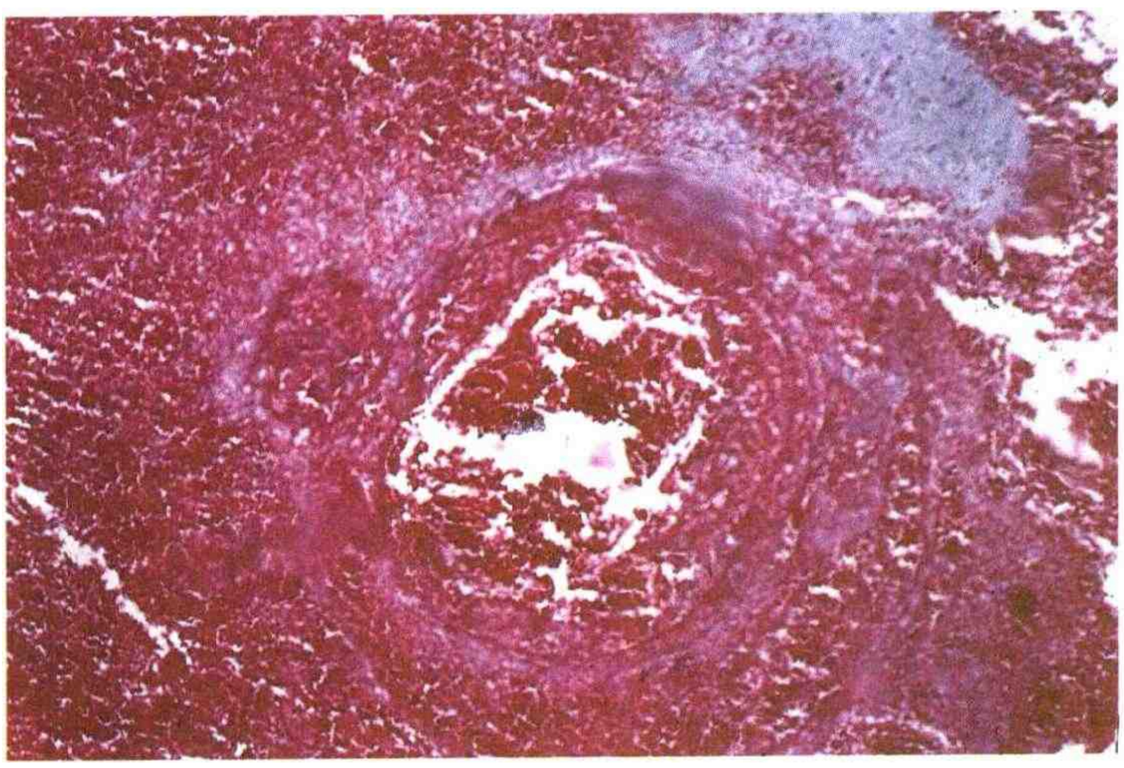


图 12-5 在出血灶内有一管壁不着色的微小动脉瘤 HE×200



图 12-6 软脑膜及脑表面血管壁由胶原结缔组织纤维替代 Masson×100

病理诊断 ①右侧壳核出血并破入脑室（微动脉瘤破裂）；②右侧钩回疝及双侧小脑扁桃体疝；③脑动脉硬化。死亡原因：小脑扁桃体疝致呼吸循环衰竭。

讨论 本例脑内出血源于壳核微动脉瘤破裂，血液沿着纤维走行方向，在其间隙中流向额叶，并在同侧尾状核头部穿破进入脑室前角。血液不易穿破离血肿外侧较近的岛叶皮层直接进入外侧沟，这是由于岛叶中的白质纤维在解剖结构上，呈交错板状排列的缘故。一般本病在检查大体脑标本时，常可发现在大的脑血肿附近，同时找到一个小的血肿，这在本例血肿同侧的尾状核内也有此发现，但其原因不甚明确。

本例起病急骤迅速陷入昏迷，虽然较快送来医院并经脱水等治疗，终因严重脑水肿及脑疝而死亡。此类患者一般均为中至大量脑出血，仅采用一般内科治疗较难奏效，应及时进行脑 CT 或 MRI 明确血肿的部位和大小后，采用颅内微创碎吸穿刺方法清除血肿，若在亚低温下操作可能更有挽救的希望。由于本例年老及一般情况较差，加以全脑大、小动脉严重硬化，选择开颅手术血肿清除术治疗，恐难改善预后。

（李大年）

第三节 脑出血继续出血

脑出血继续出血是指在一定时间内血液成分从血管破裂处不断渗漏直至停止的过程，一般不超过 24 小时。它与再出血不同，再出血指一次出血完全停止后，再一次血管破裂出血，是两次行为。脑出血再出血往往不是首次破裂处血管再破裂，而是脑内其他处血管再破裂；再出血病状几乎均与首次不同，且好发于对侧；发病年龄 60～70 岁多见；两次出血间隔平均 13.1 月，因此又称为复发性脑出血。

一、脑出血继续出血的标准

脑出血继续出血是否存在是以脑CT上血肿扩大来判断，血肿扩大的标准目前常采用以下两种标准。

Kazui等采用受试者工作特征曲线（ROC）分析法，确定血肿扩大的界限值为：$V_2-V_1=12.5cm^3$或$V_2/V_1=1.4$，其敏感性为94.4%，特异性为95.8%0（V_2，V_1为第2、1次脑CT示血肿的体积）。血肿体积按A×B×C/2计算（A最大直径，B为最大横径，C为层面乘以层厚）。Brott制定标准为两次颅脑CT示血肿体积至少增加33%以上，因为：①血肿体积增大超过33%时，血肿直径扩大10%，肉眼才能明显觉察；②由于扫描时体位角度不同，有可能对血肿体积测定下降的可能，超过33%可排除此误差。

二、脑出血继续出血的发生时间及发生率

CT问世前，Herbsteih等（1974）提出原发性高血压性脑出血是一短暂单相的过程。他们将Cr标记的红细胞在发病后1~2小时和4~5小时注入患者体内，患者死后尸检，血肿内未发现放射性同位素，认为出血这一过程不超过1~2小时。遗憾的是作者只进行了部分尸检。有作者对高血压性脑出血患者注射造影剂，发现脑出血1~2小时内停止，但造影剂从破裂处外渗可持续3~6小时。80年代CT应用以来，有人注意到早期复查CT可发现血肿扩大，最近这一问题得到更深研究。

由于脑出血继续出血具有严格的时间性，因而其发生率与发病到首次CT扫描时间间隔密切相关，首次CT进行越早，继续出血的查出率越高。因而其发生率各家报道不一。Fujitsu等对107例患者检查，首次CT在起病后6小时内，再次CT在24小时内，继续出血发生率为20.6%。Fujii等检查了60例患者，发病后1小时内行首次脑CT检查者，继续出血查出率为26.1%，6小时后行首次脑CT检查者，查出率仅为1.4%。Kazui等观察204例患者中，查出继续出血共41例，其中27例首次CT在发病后3小时内，7例在3小时~6小时，5例在6~12小时，2例在12~24小时，24小时后未有一例。总之，对脑出血继续出血发生时间，目前意见日趋一致，认为绝大多数发生在发病6小时以内，6~24小时可有部分发生，24小时后几乎没有。对于国内报道的少数发生于24小时以后甚至更长时间，我们分析与其复查CT时间太迟，未在24小时内有关。

三、脑出血继续出血的临床表现及影响因素

继续出血患者临床上常表现为：起病后24小时内症状进行性加重；突然或逐渐出现意识障碍；血压持续升高而对降压药无效。继续出血与临床症状恶化有显著的相关性，因它可加重脑组织移位引起脑疝，导致死亡。但是继续出血并不一定都引起临床症状的恶化，因为脑出血的病情，取决于很多因素，包括继续出血、脑水肿、脑积水和脑室扩大等。

与继续出血可能的相关危险因素：①高血压，尤其是收缩压>200mmHg者，或平均动脉压>120mmHg者；②肝病及长期酗酒者；③意识障碍患者，特别是Glasgow coma Scale评分≤8者；④脑出血部位，丘脑或靠近丘脑者；⑤血肿形态不规则者；⑥发病6小时内首次CT示，血肿≥$25cm^3$者；⑦血糖≥141mg/dl者；⑧脑梗死病史者。

四、脑内出血继续出血的诊断依据

1. 具有继续出血的危险因素者。

2. 起病24小时内症状进行性恶化，突然或逐渐出现意识障碍，高血压不易控制者。

3. 早期复查CT符合血肿扩大的标准者。有条件行3D－CT血管造影，可发现脑内动脉瘤、烟雾病等脑内出血病因。

五、脑内出血继续出血的治疗

目前尚无统一治疗措施，应根据患者具体情况采取积极稳妥的治疗方案。

1. 一般护理　脑出血急性期尽量保持患者安静，避免过频的搬动，防止抽搐。在24小时内密切观察病情变化。

2. 针对继续出血的危险因素治疗。

3. 降血压　每日使收缩压降低10%，直到200mmHg以下或发病前水平，不宜过低，以保证脑灌注压不降低。

4. 止血剂　不宜常规使用，因影响血肿的吸收。但存在明确的凝血功能障碍者，可针对性应用不同种类止血药。

5. 脱水剂　由于血肿扩大常常出现24小时内，而血肿周围组织水肿常于24～48小时达到高峰。甘露醇使血肿外组织脱水，使血肿—脑组织间压力梯度迅速增大，促进血肿扩大，建议24小时内不宜大量用甘露醇，而是采取积极措施，维持患者生命体征。

6. 手术治疗　急症手术是预防继续出血的重要措施。有文献报道手术最好在出血后7小时内进行，并提出显微镜下开颅手术，直视下行电凝止血以不损伤血管干或导航下立体定向血肿溶解吸引术 。

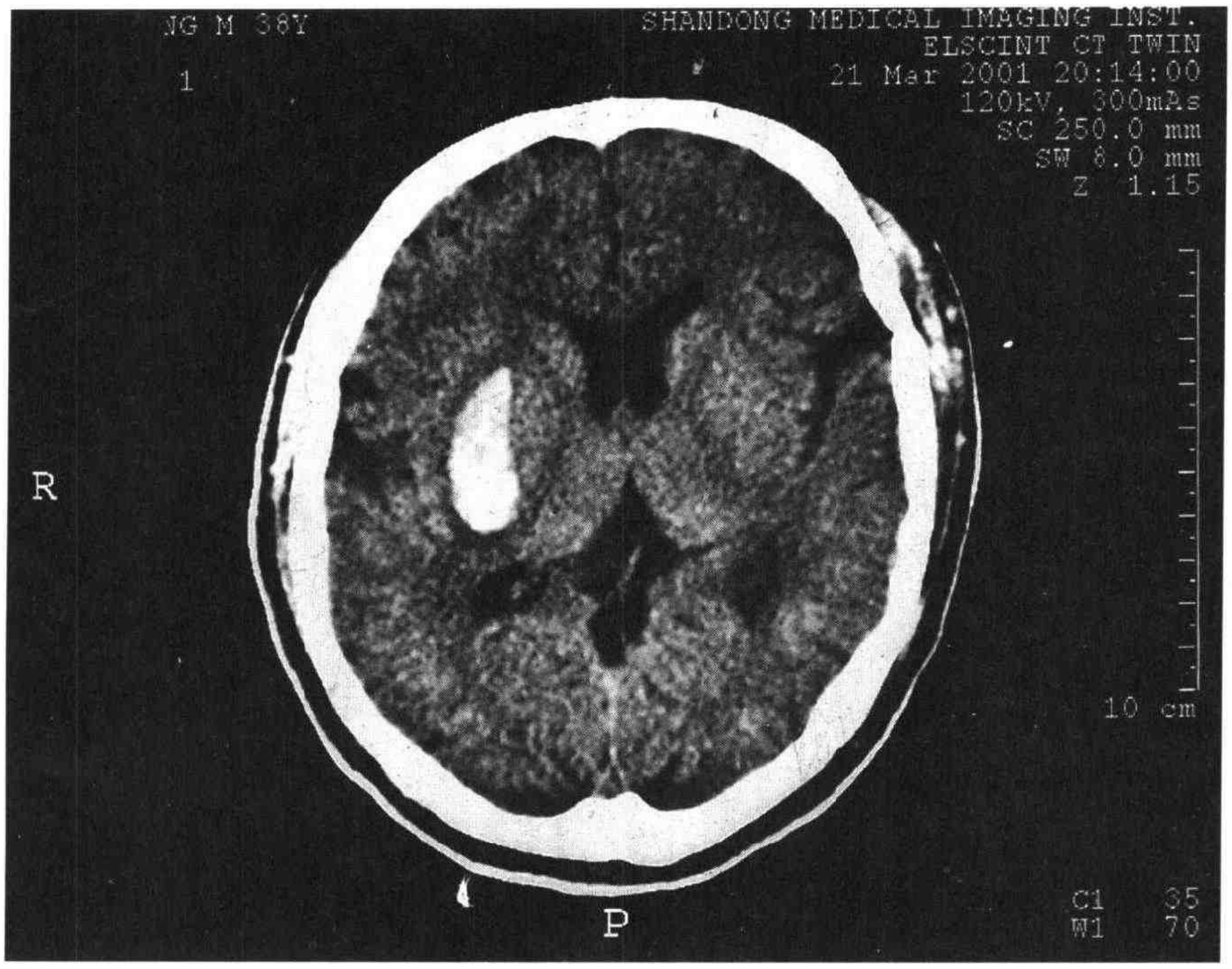
7. 其他参考脑出血治疗。

临床病例讨论

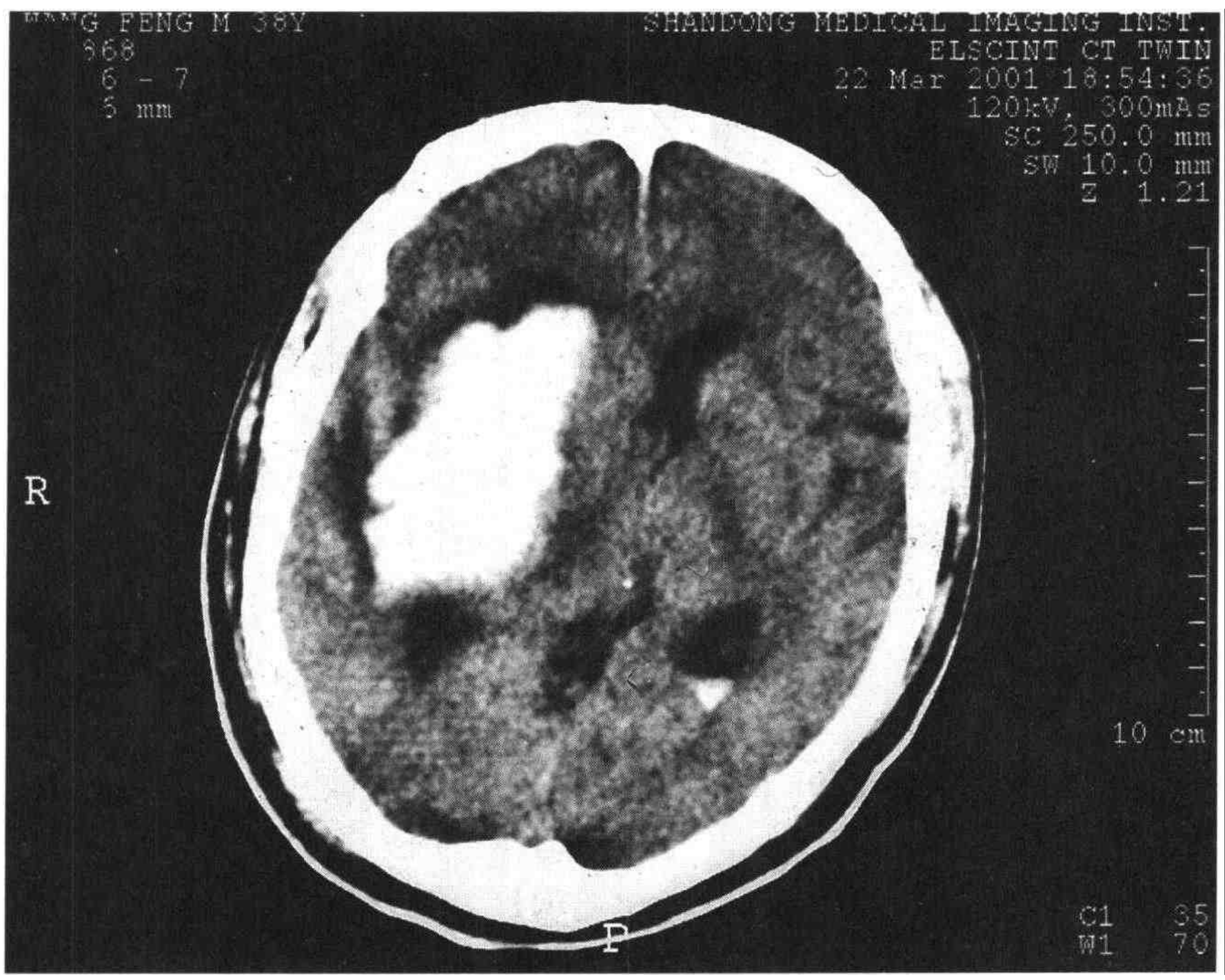
病历摘要　男性，38岁。因言语不清，左侧肢体活动不灵2小时入院。患者于2001.3.21日下午6点饮酒时突然出现言语不清，口角歪斜，左侧肢体活动不灵。无头痛、头晕、恶心、呕吐、肢体抽搐、大小便失禁等。高血压病史2年，平时血压170～180/110～130mmHg。父亲有高血压病。查体：血压260/150mmHg。内科查体无异常。神经科查体：神志清，言语欠流利。左侧中枢性面瘫，左侧肢体肌力Ⅳ级，左侧病理征阳性，左偏身痛觉减退。颅脑CT（发病2小时）示右外囊出血，血肿大小为1.85cm×3.61cm×5cm（图12-7A）。诊断：①脑出血；②高血压病（Ⅲ级）。

治疗经过　神经内科给予脱水、降压、脑细胞代谢剂等治疗。患者于下午9点突然出现剧烈头痛，伴呕吐，左侧肢体肌力为Ⅱ级，血压为240/130mmHg。于下午10点出现意识障碍，呈浅昏迷状态，血压为270/165mmHg。复查脑CT（发病20小时）示，右基底节区血肿增大为3.47cm×6.57cm×8cm（图12-7B）。转神经外科行开颅血肿清除术。手术后8天患者病情无明显好转，一直处于浅昏迷状态。用降压药（静滴硝普钠等）血压不能控制，多在210/120mmHg左右。手术后第9～11天，患者神志转清，查体能合作。左侧肢体肌力为0级，但血压仍处于高水平，220/130mmHg左右。术后第12天患者又昏迷，呈

深昏迷状态，复查 CT 示右基底节区血肿大小为 3.42cm × 5.88cm × 5cm（图 12-7C）。抢救治疗 4 天，患者死亡。



A. CT 示出血后 2 小时血肿大小



B. CT 示出血后 20 小时血肿增大

图 12-7 脑内出血继续出血

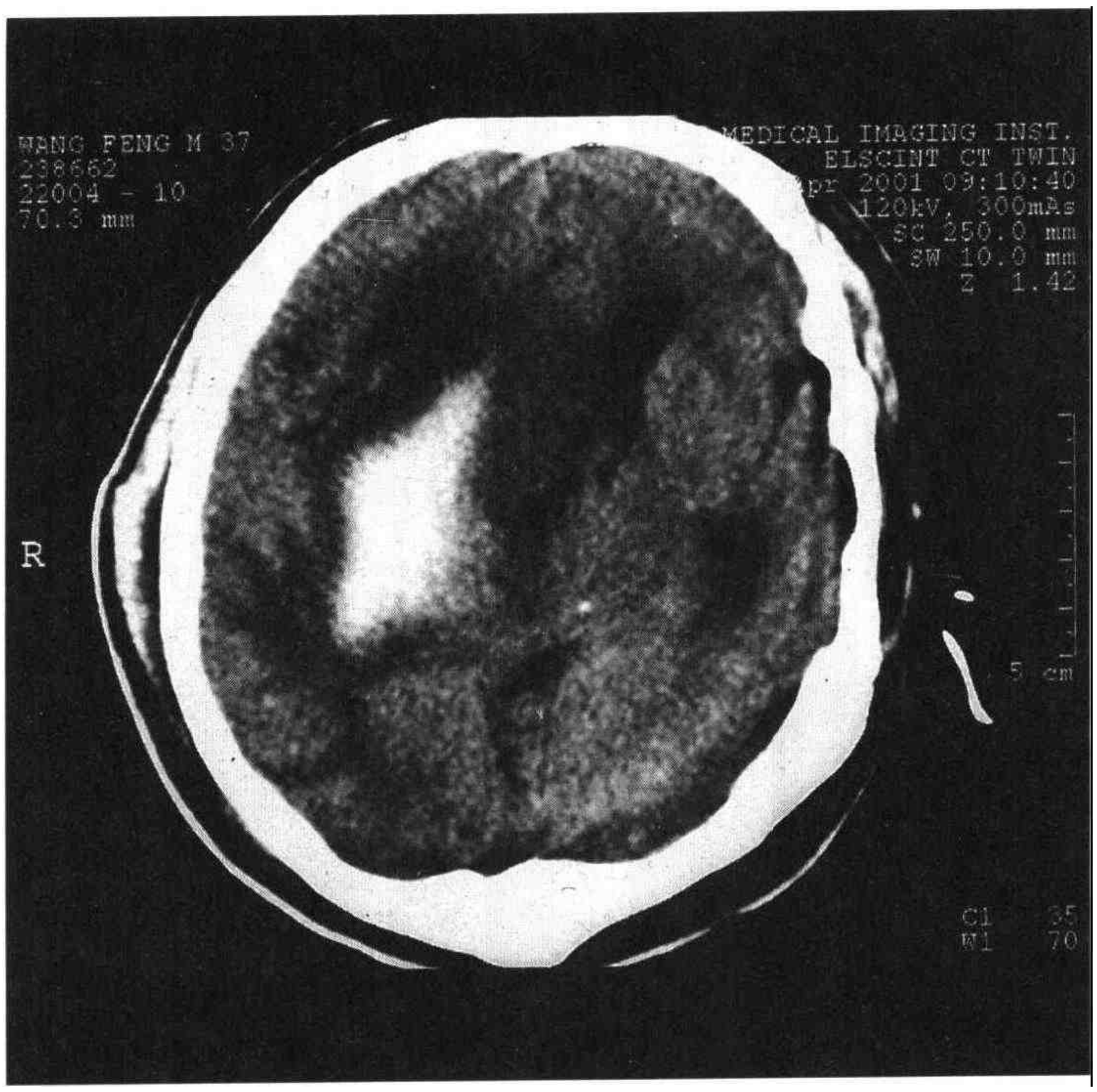


图 12-7（续） 脑内出血继续出血
C.CT 示术后 12 天再出血

讨论 本病例根据病史，临床表现，及首次 CT 扫描，诊断明确。患者发病后 4 小时内，临床症状进行性加重，出现剧烈头痛，肢体瘫痪加重，出现意识障碍。血压持续升高，对降压药无效。复查 CT 血肿明显增大，$V_2 - V_1 = 74.5cm^3$，$V_2/V_1 = 5.5$。血肿增大 446%，诊断脑出血继续出血。虽然复查 CT 时间在发病后 20 小时，但是根据临床表现判断，继续出血发生在起病后 4 小时内。因患者发病 4 小时后临床表现未有明显波动性变化。文献报道，脑出血术后再出血患者常表现为意识无改善或短暂改善后又恶化，血压持续升高。该患者术后 8 天内意识障碍无明显改善，9～11 天改善而又加深，术后高血压不能控制，提示患者存在术后再出血，经 CT 扫描证实。术后再出血是加速患者死亡的主要因素。凡是脑出血患者，有继续出血的临床表现及危险因素，应及早复查 CT，及时手术，才能改善预后。

（崔元孝）

第四节 蛛网膜下腔出血

蛛网下腔出血（subarachnoid hemorrhage，SAH）是脑表面或脑底部血管破裂出血流入蛛网膜和脑软膜之间的蛛网膜下腔，可伴或不伴有颅内或椎管内其他部位出血。蛛网下腔出血并非是一种原发疾病，而是一种综合征，是某些疾病的临床表现。临床上将蛛网膜下腔出血分为自发性和外伤性两类，自发性蛛网膜下腔出血占急性脑血管意外的 15%左右。

一、病因和发病机制

蛛网膜下腔出血常见的病因为颅内动脉瘤和脑（脊髓）血管畸形，约占自发性蛛网膜下腔出血的70%，前者较后者多见。其他原因有动脉硬化、烟雾病、颅内肿瘤卒中、血液病、动脉炎、脑炎、脑膜炎等，但均属少见。

（一）颅内动脉瘤

颅内动脉瘤是动脉壁上的异常膨出，由于先天或/和后天性因素，脑动脉壁的强度和弹性被削弱，在高血压血流的冲击下，血管壁向外膨出而形成囊状动脉瘤。通常按不同病因将动脉瘤分为5类，即先天性、感染性、外伤性、动脉硬化性及夹层动脉瘤。自发性SAH的病因有50%～80%是由动脉瘤破裂引起。

动脉瘤内的压力与全身动脉压无差别，而动脉瘤壁比正常的动脉壁要软弱得多，因此任何使全身动脉压升高的条件，如用力、情绪激动等，都可导致动脉瘤破裂。动脉瘤的破裂与动脉瘤的大小也有关系，一般来讲，中等大小的动脉瘤最易破裂出血。动脉瘤的瘤顶部破裂出血最多见，其次为瘤体部，瘤颈部最少。

（二）血管畸形

脑血管畸形是一种先天性发育异常，包括颅内动静脉畸形（AVM）、海绵状血管瘤、毛细血管扩张、静脉血管瘤等。其中以AVM最多见，好发于青少年，有家族史，动静脉畸形时，动脉血管不经过微血管而直接连接静脉，由于后者阻力低，动脉特别是静脉血管逐渐扩张迂曲形成动静脉短路血管网，由于畸形的血管壁变薄，最后终于破裂而致SAH或脑出血。出血往往发生在患者体力活动或有情绪波动时，与动脉瘤相比，脑动静脉畸形出血的特点是出血的高峰年龄较早，为15～20岁；由于多为扩张的静脉出血，所以出血的程度较轻。在全部SAH的患者中，由AVM引起者占9%，多数由脑内血肿破入蛛网膜下腔，出血还可来自脑池内的AVM破裂，当AVM伴发动脉瘤时，也可并发动脉瘤破裂。

影响脑AVM出血的危险因素包括出血史、年龄、AVM大小及部位等，小型AVM比大型AVM容易出血，深部AVM比浅表AVM易出血，因为深部AVM静脉引流系统不及浅表部病变充分。AVM可发生于脊髓和大脑各部，而以大脑顶叶较为常见。

（三）高血压性SAH

高血压性SAH占SAH的10%～15%，主要发生在50岁以上的中老年人，可因脑实质血肿破入脑室或蛛网膜下腔，亦可单纯发生SAH。

中年以后动脉粥样硬化形成，高血压可以加重动脉硬化，使管壁内弹力纤维受损，二者使脑基底部血管分杈处容易形成动脉瘤，并易于破裂而发生SAH。

（四）脑肿瘤

脑肿瘤占SAH的1%～2%。胶质细胞瘤、脑膜瘤、垂体瘤、髓母细胞瘤、脉络膜乳头状瘤、脊索瘤、骨软骨瘤、神经鞘瘤、黑色素瘤、绒毛膜细胞瘤、肺癌脑转移等均可引起SAH。但以黑色素瘤、转移瘤、恶性胶质瘤多见。转移癌主要发生在皮质下，多表现为突然出血。

（五）脊髓病变

脊髓病变占SAH的10%，包括脊髓动静脉畸形、动脉瘤、肿瘤、子宫内膜异位症等。Caroscio发现80%脊髓SAH者有颅内症状，并认为是由于颅内和椎管内同时有血管性病

变，因此即使脊髓 AVM 已确诊，仍不能除外合并有颅内病变的可能，须作相应检查。

（六）其他原因

其他原因占 SAH 的 5%～10%，分述如下：

1. 出血性疾病 包括血友病、血小板减少症、凝血酶贮存异常（如肝病、抗凝治疗不当、维生素 K 缺乏等）、弥漫性血管内凝血（DIC）、再生障碍性贫血、恶性贫血、红细胞增多症等，血液病一旦引起蛛网膜下腔出血往往表示预后不良。

2. 白血病 SAH 可为白血病的首起症状，急性或亚急性者较多。粒细胞性白血病较淋巴细胞白血病为多。

3. 颅内静脉血栓形成 Estanol 在 2 年内报告 20 例 SAH，其中 13 例发生在分娩后。

4. 动脉炎 常发生在中枢神经系统感染，由于引起脑膜炎或直接侵犯血管，可引起中枢神经系统或蛛网膜下腔出血。

5. 中毒及过敏 注射肾上腺素、麻黄素，慢性酒精中毒、CO 中毒、抗凝治疗、尿毒症、乙醚中毒、砷中毒、铅中毒、奎宁中毒、高胆红质血症、吗啡、烟草酚、蛇毒等均可引起 SAH，应用青霉素过敏反应时脑脊液也可呈血性。

6. 烟雾病（moyamoya disease） 其基本病理改变是脑底动脉环闭塞伴有大量侧支循环形成，脑血管造影显示基底节或其他部位有类似烟雾状的异常血管网影，故称为“烟雾病”。该病可表现为出血或缺血症状，可因为异常血管网破裂，发生 SAH。

7. 原因不明 在 CT、MRI 和椎动脉造影应用以前，原因不明的 SAH 占 8～13%，近年来比例虽然有减少，但仍有 SAH 找不到病因，其病因可能是微动脉瘤、微动静脉畸形等不易被目前检查方法所发现的疾病。

二、病　　理

解剖上，蛛网膜下腔是蛛网膜与软脑膜之间的不规则间隙。此间隙的动静脉均可出血，但临床上指的 SAH 主要是动脉出血，特别是囊性动脉瘤破裂。

出血后，蛛网膜下腔的脑脊液中有血凝块及血液，新鲜的出血脑表现为红色，陈旧性出血则为棕色至暗红色，血液在脑池、脑沟内淤积。出血少可限于局部，多可达至整个脑表面，还可流至脊髓蛛网膜下腔，甚至逆流进入第四脑室和侧脑室。少数情况下破入硬脑膜下腔，形成硬脑膜下血肿。偶在颅后窝有血块堵塞脑脊液正常循环而形成脑积水。

血液可在蛛网膜下腔引起无菌性炎症，蛛网膜及软脑膜增厚，色素沉着，在脑膜、血管、神经之间引起黏连。随时间推移，红细胞溶解，释放含铁血黄素，使脑皮层黄染；大部分血液吸收，未吸收的血液可机化。蛛网膜下腔出血很少形成局限的占位血肿。癌性 SAH 可在脑膜、脑血管周围、脑实质内发生浸润，或在血性脑脊液中找到癌细胞。

脑实质的病理变化为广泛的白质水肿，皮质有多发的斑块状的缺血性病灶，遍及整个大脑皮质，以动脉瘤的血管供应区最为明显。中央灰质变化较轻，小脑和脑干一般情况下损害不重。

血液一进入蛛网膜下腔，立即引起脑膜的炎症反应。显微镜下可在脑膜和蛛网膜上见到含血色素的巨噬细胞。出血 1～4 小时，软膜血管周围可见少量白细胞聚集，4～16 小时，白细胞反应增强，16～32 小时以后出现大量白细胞及淋巴细胞，也可见到白细胞的破坏，其产物一部分游离于蛛网膜下腔，一部分在吞噬细胞及白细胞浆内。出血后第 3

天，各型细胞均参加反应，多形核细胞反应达到顶峰，淋巴细胞急速增加，在巨噬细胞内可见到完整的红细胞、含铁血黄素颗粒及变性的白细胞。7天以后即无多形核白细胞，淋巴细胞浸润显著，吞噬细胞最活跃，虽还有一些完整的红细胞，但血红素分解产物很多。10天以后，有不同程度的纤维化，有些病例可见到脑积水。SAH后脑血管痉挛有特殊的形态变化，早期有血管内膜水肿，肌层变性坏死、内弹力层肿胀、排列紊乱、外膜水肿和炎性细胞浸润。晚期则内膜增厚、纤维变性、内弹力层肌层萎缩、外膜结缔组织增生等。

三、病理生理

（一）脑血液动力学和脑代谢变化

由于血液、脑血管痉挛和颅内压的影响，SAH患者可有脑血流量、区域脑耗氧量和脑灌注压的降低，区域脑血容量增加。尤其是伴有脑血管痉挛和神经功能障碍者。由于颅内压增高，全身血压降低，又可引起脑灌注压降低，导致脑缺血。特别对脑血流量已处于缺血临界水平的脑组织更易缺血。SAH时血容量增加，反映了脑实质内小血管扩张，而脑外大血管收缩。

（二）颅内压增高

SAH后可能出现脑脊液通路或/和吸收障碍，导致脑积水、脑水肿，出现不同程度的颅内压增高，在急性期，颅内压增高有减少动脉瘤再出血的作用，但可加重脑缺血和代谢障碍。

（三）脑血管痉挛

SAH引起的脑血管痉挛可以是局限的、节段性的或弥漫性的，脑动脉收缩伴有迟发性脑缺血临床综合征者称症状性脑血管痉挛。SAH引起脑血管痉挛病因的研究已持续数十年，至今尚未完全阐明。可能与血液中某些物质如五羟色胺、凝血活素、儿茶酚胺、血管紧张素、组胺、纤维蛋白裂解产物、过氧化氢、血红素代谢物等释放有关。脑血管痉挛可引起血管自动调节失调，随着血管狭窄的加重，超过血管自动调节阈，脑血流量下降，引起脑缺血，甚至脑梗死。这种过程在数天内可消失，也可持续进展，重者在数小时内昏迷，去脑强直，甚至死亡。

四、临床表现

SAH可见于任何年龄。最小者为3个月婴儿，最大者90岁，其发病的高峰年龄多在30～60岁，男性稍多于女性，体力劳动者居多。主要以剧烈头痛、脑膜刺激征、血性脑脊液为其特征。

（一）先兆和诱因

1. 多数患者在发病前有一定的诱因，如举重、弯腰、体力活动、剧烈运动、剧烈咳嗽、排便、情绪波动、饮酒、性生活等。

2. 虽然尽力寻找SAH的先兆，但除病侧眼眶痛、动眼神经麻痹外，其他一些症状多无特征性。绝大多数突然起病，病前数分钟或数小时内由于动脉瘤微量血液外渗而致轻微头痛易被认为疲劳或感冒。

（二）神经症状

1. 头痛　为最常见的首发症状，见于80%～95%患者，多突然发病，常描述为“裂

开样”剧烈头痛，大多数为全头痛和颈后部痛，也可延及颈肩、腰、背及下肢，少数为局部或一侧头痛，对于突发偏头痛继而出现眼肌麻痹者，我们称之为“偏头痛性眼肌麻痹”，应高度怀疑动脉瘤。

2. 神志改变 约半数患者出现不同程度的意识障碍，一般不超过1小时，表现为短暂性昏厥、嗜睡、昏睡、意识模糊甚至于昏迷，严重者可持续昏迷直至死亡。意识障碍程度、持续时间及恢复的可能性与出血量、出血速度、出血部位及有无再出血、脑血管痉挛、脑水肿、颅压增高和有无脑实质出血等因素有关。如果意识恢复后，又再次突然出现昏迷，往往提示再出血，或严重的脑血管痉挛、脑梗死、脑水肿、甚至于脑疝形成。

3. 精神症状 少数患者以精神症状开始，如瞻妄状态、木僵、癔病发作、定向力障碍、遗忘、痴呆、幻觉等，一般经过数周恢复。精神症状多由于大脑前动脉或前交通动脉瘤破裂引起。

4. 恶心呕吐 多由颅压增高等因素引起，临床较常见，发生率为70%~83%。多数起病时突然出现，或与头痛同时出现，有时呈喷射性呕吐，伴有面色苍白、出冷汗等。

5. 癫痫发作 不常见，多发生在起病时，或出血后短时间内，也可作为首发症状出现。以局限性或全身性癫痫反复发作者，多见于大脑半球表浅的脑血管畸形患者。

6. 生命体征变化 丘脑下部损害可引起植物神经功能障碍，在发病后2~3天开始发热，体温可达38~39℃，尤其多见于老年患者。也有人认为属于吸收热。轻型者可不发热。血压多在出血初期增高，可能与下丘脑损害有关，经1~2日病情逐渐稳定后趋于正常。脉搏大多正常，如增快、不齐或减慢少于每分钟50次者，应进一步检查是否有合并感染或颅内压增高等。

7. 运动、感觉障碍 SAH时常有肢体轻瘫，通常为轻偏瘫，可有一过性单肢轻瘫、轻截瘫或四肢轻瘫，轻偏瘫时腱反射通常减低或消失，病理反射常可引出，可为一侧或双侧，常为一过性的。感觉障碍较少见，可有感觉减退或感觉过敏。

8. 神经功能障碍 根据原发病的部位不同可出现各种神经功能障碍，由动脉瘤压迫或破裂后渗血引起的脑神经损害最为常见，如第Ⅲ、Ⅵ、Ⅶ等脑神经损害，出现相应的临床症状。

9. 眼底变化 部分患者出现眼底改变，主要变化为视网膜出血或视乳头水肿。眼底出血发生率为12.5%~25%，可发生在一侧或双侧。视乳头水肿较少见，为9%~20%，通常在几天内发生，如出现则提示颅内有占位效应。视力障碍有很大差异，可单侧或双侧失明，可有同向偏盲或一侧视野缺损，视神经萎缩可由于前交通动脉瘤压迫或继发于颅压增高引起。

10. 脑膜刺激征 为本病的特征性体征，发生在发病后数小时至6天内，但1~2日最多见。脑膜刺激征中最明显的是颈项强直，其次是Kernig征及Brudzinski征。临床上少数患者也可无脑膜刺激征。

11. 其他症状 部分患者开始有头昏与眩晕，一般很少单独出现，多与头痛同时发生。可有小便失禁或尿潴留，尿失禁多与意识障碍有关，而尿潴留与血液进入脊髓蛛网膜下腔、影响腰骶部神经有关，持续时间较长。

（三）辅助检查

1. 一般检查 血常规检查部分患者白细胞增高，多于第3周恢复正常。尿常规检查

可有蛋白尿、血尿。血沉可增快，血糖和尿糖可暂时增高，同时也有糖耐量异常及血清胰岛素水平下降，血糖一般在第2～21天恢复正常。

2. 心电图　SAH合并有心电图异常的发生率报告不一，为50%～76%，最常见的异常形态有P波高尖、P－R间期缩短或延长、病理性Q波、S－T段抬高或压低、T波直立、低下、双向或倒置，宽大反向U波、传导障碍除P－R间期延长外，还可有结性心率、房室分离等。

3. 脑脊液检查　腰椎穿刺出现血性脑脊液是诊断SAH的直接证据。小量出血时脑脊液微混浊，大量出血时呈粉红色或鲜红色。当红细胞破坏后脑脊液开始为红褐色，以后为棕黄色，再以后为黄色透明。溶血开始于发病4～12小时之后，约在第9天看不到完整红细胞，但也可在1周末消失，有些可延长至3～4周。鉴于SAH多伴有颅内压增高，故腰椎穿刺放出血性脑脊液应慎重进行，更不要做压颈试验，以免诱发脑疝和再出血。

4. 头颅CT扫描　头颅CT扫描可显示SAH的范围，特别是脑池的含血量。是否有脑水肿、脑血肿、脑梗塞、脑积水及原发病变。由于一般在5天后出血密度开始降低，因此CT检查宜在5天之内。

5. 磁共振扫描（MRI）　脑池和脑沟的新鲜出血MRI征象为低或等信号，与脑实质的信号接近，因此MRI对SAH急性期诊断价值不如头颅CT，亚急性或慢性血肿MRI表现为高信号，因而，MRI对晚期的SAH诊断价值优于头颅CT。

6. 脑血管造影　SAH脑血管造影的临床意义在于确定原发病的诊断和明确是否有脑血管痉挛。如动脉瘤或血管畸形出血时，脑血管造影可以确定动脉瘤或血管畸形的部位、大小、形状和数目，对进一步治疗具有重要指导意义。

五、诊断及鉴别诊断

（一）SAH的诊断

主要依据上述的临床表现和相关的辅助检查，诊断并不困难。

（二）SAH的病因诊断

1. 血管造影　可显示动脉瘤、血管畸形等血管性疾病，是SAH病因诊断的主要依据。

2. 颅脑CT　动脉瘤、血管畸形等病变在CT上有其特殊表现，结合血管造影可明确诊断。

3. MRI　可显示血管畸形（包括隐匿性血管畸形）、动脉瘤，但确定诊断仍需行血管造影。

4. 非血管性原因有其原发病表现。

（三）SAH后脑血管痉挛的诊断

1. 头痛、脑膜刺激征、发热等症状进行性加重。

2. 意识变化特征为昏迷→清醒→昏迷。

3. 程度不同的局灶症状和颅压增高征象。

4. CT扫描蛛网膜下腔积血厚度超过1mm常提示易出现脑血管痉挛。

5. 脑血管早期造影显示血管变窄。

（四）鉴别诊断

1. 外伤性SAH　外伤性SAH通常有外伤史，有其原发性颅脑损伤的改变，可伴有脑

挫伤、颅内血肿和颅骨骨折等，头颅 CT 扫描可明确诊断，但有时头外伤合并脑血管病，应注意鉴别。

2. 脑膜炎 常突然发病、剧烈头痛，意识障碍较 SAH 少见；脑脊液中白细胞多而红细胞少，很少为血性，血沉常较快，可找到相应病菌。

3. 脑炎 体温增高较明显，抽搐多见，脑脊液多正常或只有白细胞轻度增高，只有脑膜出血时才表现为血性脑脊液。头颅 CT、MRI、脑电图检查可资鉴别。

4. 精神病 SAH 有时以精神障碍为突出表现，应详细了解患者病情，考虑到 SAH 的可能性，以免延误病情。

5. 脑肿瘤卒中、高血压性脑出血等疾病 通过其原发病表现，颅脑 CT 或/和 MRI 检查可明确诊断。

6. 血液病 SAH 可作为血液病的并发症出现，血液学检查可明确诊断。

六、治疗与预后

SAH 除直接损害脑组织外，更重要的是引起脑血管痉挛、脑缺血缺氧、脑水肿、脑梗塞及再次出血等。因此 SAH 的治疗原则是控制继续出血、解除血管痉挛、防止再次出血、减少脑组织损害和病因治疗。

（一）控制继续出血

控制血压、防止抽搐、防治胃肠道出血、预防感染、维持水电解质平衡。必要时行脑室体外引流。

（二）防治脑血管痉挛（CVS）

组织学研究证明，CVS 早期仅为血管可逆性收缩，后期则为坏死，增生而使管壁增厚，管腔狭窄。因此，CVS 治疗的关键在预防，一旦发生 CVS，特别是后期的 CVS，很难逆转其进程，只能减少其神经并发症。现介绍几种可行的方法：

1. 早期手术 普遍认为早期手术（出血 48 小时之内），清除蛛网膜下腔产生 CVS 的血块，处理动脉瘤，用罂粟碱、普鲁卡因、尼莫地平湿敷载瘤动脉，术后持续冲洗基底池等，可预防 CVS 或减少后期 CVS 的发生。

2. 药物治疗 由于脑血管痉挛的多因素性，虽然进行了广泛的临床研究，但直至目前尚无一种药物可有效的解除脑血管痉挛，目前临床上常用的药物有多种，其中钙拮抗剂是目前对治疗脑血管痉挛研究和应用最多的一类药物，其中最常用的是尼莫地平，通过抑制脑血管平滑肌上的钙通道开放而达到扩张脑血管增加脑血流量的作用，特别是受损的缺血区，这在 SAH 后 CVS 表现的最突出，因而可减少 CVS 引起的缺血性神经损害和死亡率。其他药物如平滑肌松弛剂、α 受体阻滞剂、β 受体兴奋剂、5－羟色胺拮抗剂等临床也有应用，但其治疗效果各家报道不一。

3. 3H 治疗 所谓 3H 治疗即高血压（hypertension）、高血容量（hyperolemia）和血液稀释（hemodilution）疗法，是改善 SAH 后脑血管痉挛引起的脑供血不足和防治延迟性缺血性神经功能障碍的有效方法，但应在排除了脑梗塞和颅内压增高并已夹闭了动脉瘤之后进行。

4. 血管内治疗 利用导管技术用球囊导管扩张痉挛的的动脉治疗 SAH 后脑血管痉挛，治疗常规方法无法解除的近侧段较大的脑动脉痉挛。

（三）防止再出血

脑动脉瘤再出血多发生于24小时内，死亡率高达40%～70%。积极预防再出血的诱因，卧床休息，避免早期活动，必要时使用镇静剂甚至于辅以冬眠疗法，使患者情绪稳定，保持大便通畅，避免剧烈咳嗽等对防止再出血有意义。有条件的医院，应早期行全血管造影术，发现动脉瘤，在患者状况允许下可早期手术夹闭动脉瘤。如患者情况极差无法行动脉瘤手术，应严密监测并控制血压，避免一切可能引起再出血的因素。

（四）病因治疗

这是SAH的根本治疗。传统的直视下动脉瘤夹闭术、动静脉畸形供血动脉夹闭＋畸形血管团切除术，以及血管内栓塞术，仍是SAH最根本的两种病因的最佳治疗方法，其他治疗方法均非病因治疗。

影响SAH预后的因素很多，预后的好坏主要决定于患者发病后的病情、能否及时明确诊断和得到及时恰当的神经内、外科的治疗。

临床病例讨论

病例1

病历摘要 患者，女，46岁，因头痛半月，抽搐伴左眼睑抬起不能10天入院。患者于入院前半月活动中突然出现左侧剧烈头痛，以左额颞部为著，伴恶心、呕吐，呕吐物为胃内容物，无意识障碍及大小便失禁，未做特殊处理。10天前患者1天内突发全身性抽搐两次，头痛剧烈，以后枕部为主，左侧眼睑下垂，视物不清，在当地医院腰穿示血性脑脊液，压力290mmH$_2$O，应用脱水药物及腰椎穿刺后病情无明显改善，遂转我院进一步治疗。入院时查体：体温37.5℃，脉搏84次/min，呼吸20次/min，血压138/100mmHg。神志清，精神萎靡，被动体位，查体欠合作。左眼睑下垂，左侧瞳孔散大约6mm，光反应消失，右侧正常。左眼球内收不能，呈外斜视，视力正常，伴复视，脑膜刺激征阳性。四肢肌力肌张力正常，病理征阴性。颅脑CT检查示蛛网膜下腔出血。入院诊断：①蛛网膜下腔出血；②颈内动脉－后交通动脉瘤。

治疗经过 入院后嘱绝对卧床休息，并给与脱水药物，血管舒张药物，行全脑血管造影，结果示双侧后交通动脉起始部动脉瘤，瘤壁张力高。经讨论，认为有再出血可能，应立即手术夹闭。遂在全麻下行双额冠状切口双侧翼点入路双侧后交通动脉瘤夹闭术。手术顺利，术后头痛明显减轻，动眼神经麻痹症状3周后恢复，复查造影示双侧动脉瘤消失。出院时查体：神志清，精神好，视力正常，无复视，左眼睑下垂，眼球活动可，四肢活动正常。1月后门诊复查时，患者一切恢复正常。

讨论 蛛网膜下腔出血的诊断不难，应该引起重视的是，对任何一个蛛网膜下腔出血患者，都应进一步追查病因，行CTA、MRA特别是DSA检查，DSA对明确诊断、指导治疗具有重要价值。一旦证明蛛网膜下腔出血系由脑动脉瘤、动静脉畸形等疾病引起，应根据病情择时进行病因治疗。本病例血管造影前神经内外科医师依据偏头痛伴左动眼神经麻痹的症状，主要考虑到左侧颈内动脉－后交通动脉瘤，如不行全脑血管造影，就可能将右侧的动脉瘤漏诊。本例患者先后两次动脉瘤破裂出血，我们接诊后抓住时机，尽快确诊，及时手术，不仅挽救了患者生命，也使患者完全康复投入到正常的生活和工作中。

病例2

病历摘要 患者，女，21岁，因双眼视力减退半年，右眼失明40余天入院。患者半年前偶感双额胀痛，不显著，无恶心呕吐，后感双眼视力下降，以右眼为重，入院前40天发现右眼失明，在当地医院以眼疾治疗无效，行颅脑CT扫描检查，显示鞍区有一1.8cm×2.0cm×2.0cm的球形阴影，增强扫描明显强化，诊断鞍区肿瘤（垂体瘤可能性大），为行手术治疗转来我院。

入院时查体 青年女性，神志清，一般情况好。双眼底原发性视神经萎缩，左眼视力0.3，右眼无光感，余无异常。入院后追问病史，月经正常，亦无其他内分泌障碍，加之鞍区球形阴影呈明显强化，为排除动脉瘤，行DSA检查，证实为鞍内生长的前交通动脉瘤。

治疗经过 完善术前准备后，全麻下行双额冠状切口，由侧裂—额底入路行动脉瘤颈夹闭术。夹闭瘤颈后，见动脉瘤瘤体压迫视交叉和右侧视神经明显，穿刺瘤体，回血很少，证实动脉瘤内血栓形成，故将瘤体分块切除，手术顺利。患者术后左眼视力即有改善，失明的右眼于术后第5天恢复光感。出院后随访，30余天左眼视力恢复正常，右眼恢复至0.6，患者恢复正常的工作和生活。

讨论 该病例无蛛网膜下腔出血史，查体符合鞍区病变的表现，CT又显示鞍区占位病变，故险些按垂体瘤的手术治疗，但其病史中无内分泌障碍，强化CT扫描呈高度强化的球形病灶，故应想到鞍区动脉瘤而行DSA检查。证实本病例属特殊类型动脉瘤后，行开颅手术，不仅夹闭了动脉瘤颈，并行瘤体切除以解除视神经受压，使失明50天的右眼视力得到康复，这与以往视力丧失受压2周以上就不能恢复的看法是不一致的。

（张庆林 徐广明）

参考文献

1. 崔元孝，李大年，徐丛高，等．高血压脑出血患者急性期凝血、抗凝及纤溶状态的观察．临床神经病学杂志，1994，7（1）:17
2. 张学勤，左大鹏，王秋萍，等．急性卒中血浆纤溶状态的动态观察．中风与神经疾病杂志，1997，14（1）:16
3. 陈铮立，蔡学见，胡开树，等．高血压脑出血术后的再出血．临床神经病学杂志，2000，13:41
4. 王新平，孙博谦，饶明俐，等．急性多灶性脑出血的病因、发病机制及临床分析．中华神经科杂志，2000，33:83
5. 杨朋范．高血压性脑出血的外科治疗现状．立体定向和功能性神经外科杂志，1999，12:56
6. 李铁山，韩仲岩．脑出血继续出血及其影响因素．国外医学脑血管疾病分册，1999，7:95
7. 谭仲俊，吴建国．脑出血后血肿扩大研究．镇江医学院学报，1999，9:532
8. 夏一鲁，谢鹏，董为伟．原发性高血压性脑出血的早期血肿扩大．中华神经科杂志，1999，32:183
9. 邵淑琴，张帆，陈康宁，等．高血压脑出血血肿扩大的临床观察与文献复习．第三军医大学学报，2000，22:74
10. 闻吾森，赵荣茎，武忍侠，等．高血压脑出血继续出血22例临床分析．新医学，1999，30:462
11. 王忠诚．神经外科学．武汉：湖北科学技术出版社，1998
12. 王忠诚，于春江，越继宗．蛛网膜下腔出血793例临床分析．中华神经外科杂志，1993，9:1
13. 李庆彬，路剑．原因不明的蛛网膜下腔出血．中华神经外科杂志，1994，10:171

14. Rosenberg GA, Mun - Bryce S, Wesley M, et al. Collangenase - induced intracerebral hemorrhage in rats. Stroke, 1990, 21 (5) :801

15. Del Bigio MR, Yan HJ, Buist R, et al. Experimental intracerebral hemorrhage in rats: magnetic resonance imaging and hitopathological correlates. Stroke, 1996, 27 (12) :2312

16. 5. Wanger KR, Xi GH, Hua Y, et al. Lobar intracerebral hemorrhage model in pigs: rapid edema development in perihematomal white matter. Stroke, 1996, 27 (3) :490

17. Zeng JS, Zhang YQ, Mo JW, et al. Two - kidney, two clip renovasular hypertensive rats can be used as a stroke - prone rats. Stroke, 1998, 29 (2) :1708

18. Wanger KR, Xi GH, Hua Y, et al. Ultra - early clot aspiration after lysis with tissue plasminogen activator in porcine model of intracerebral hemorrhage: edema reduction and blood - brain barrier protection. J Neurosurg, 1999, 90 (3) :491

19. Tiret L, Blance H, Ruidavets JB, et al. Gene polymorphisms of the renin - angiotensin system in relation to hypertension parental history of myocardial infarction and stroke: the PEGASE study. J Hyperten, 1998, 16:37

20. Nakata Y, Katsuya T, Rakugi Z, et al. Polymorphisms of angiotensin converting, angiotensinogen and apoipoprotein E genes in a Japanese population with cerebrovascular disease. Am J Hypertens, 1997, 10:1391

21. Zee RY, Ridker PM, Stampfer MJ, et al. Prospective evaluation of the risk of stroke. Circulation, 1999, 99:340

22. Basun H, Corder EH, Guo Z, et al. Apolipoprotein E polymorphism and stroke in a population sample aged 75 years or more. Stroke, 1996, 27:1310

23. Alberts MJ, Davis JP, Gaffagnino C, et al. Endoglin gene polymorphism as a risk factor for sporadic intracerebral hemorrhage. Ann Neurol, 1997, 41:683

24. Kohler HP, Stickland MH, Ossei - Gerning N, et al. Association of a common polymorphism in the factor XIII gene with myocardial infartion. Thromb Haemost, 1998, 79:8

25. Graffagnino C, Herbsteith MH, Roses AD, et al. A molecular genetic study of intracerebral hemorrhage. Arch Neurol, 1994, 51:981

26. Bornebroek M, Haan J, Backhovens H, et al. Presenilin - 1 polymorphism and hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis, Dutch type. Ann Neurol, 1997, 42:108

27. Brott T, Broderick J, Kothari R, et al. Early hemorrhage growth in ICH patients. Stroke, 1997, 28:1

28. Kazui S, Naritomi H, Yamanoto H, et al. enlargement of spontaneous intracerebral hemorrhage incidence and course. Stroek, 1996, 27:1783

29. Del Bigio MR, Yan HJ, Buist R, et al. Experimental intracerebral hemorrhage in rats. Magnetic resonance imaging and histopathologicla correclaes. Stroke, 1996, 27:2312

30. Yang GY, Betz AL, Chenevert TL, et al. Experimental intracerebral hemorrhage: relationship between brain edema, blood flow, and blood brain barrier permeability in rats. J Neurosurg, 1994, 81:93

31. Lee KR, Kawal N, Kim S, et al. Mechanisms of edema formation after intracerebral hemorrhage: effects of thrombin on cerebral blood flow, blood brain barrier permeability and cell survival in a rat model. J Neurosurg, 1997, 86:272

32. Gogolak I. Bartko D, Sabaka Z, et al. Intracerebral hemorrhage in hypertensives: diajnosis, therapy and prognosis. Cesk Neurol, Neurochir, 1990, 53:164

33. Godersky JC, Biller J. Dignosis and treatment of spontaneous intracerebral hemorrhage . Compr Ther , 1987, 13:22

34. Yu YL, Kumana CR , Lauder IJ, et al .Treatment of acute cerebral hemorrhage with intravenous glycerol. A double - blind, placebo - controll, randomized trial. Stroke , 1992, 23:967

35. Brainin M .Clincal aspects and diagnosis of cerebral hemorrhage. Acta Med Austriaca, 1992, 19:1

36. Sawada T. Intracerebral hemorrhage: clinical features. Nippon Rinsho, 1993, 51:3
37. Weir B. The clinical problem of intracerebral hematoma. Stroke, 1993, 24 (12suppl) : 193
38. Maruishi M, Shima T , Okada Y, et al .clinical findings in patients with recurrent intracerebral hemorrhage .Surg Neurol , 1995, 12:591
39. Stieg PE, Kase CS. Intracranial hemorrhage: diagnosis and emergency management . Neurol Clin, 1998, 16:373
40. Donauer E, Loew F, Faubert C, et al. Prognostic factors in the treatmeat of cerebellar haemorrhage . Acta Neurochir Wien, 1994, 131:59
41. Kase C. Diagnosis and treatment of intracerebral hemorrhage. Rev Neurol , 1999, 29:1330
42. Gebel JM , Broderick TP. Intracerebral hemorrhage . Neurosurgery, 2000, 46:811
43. Greenberg SM. Cerebral amyloid angiopathy: prospects for clinical diagnosis and treatment . Neurology , 1998, 51:690
44. Marti - Fabregas J, piles S, Guardia E, et al. Spontaneous primary intraventricular hemorrhage: clinical date, etiology and outcome. J Neurol, 1999, 244:287
45. Hardemark HG, Wesslen N, Persson L. Influence of clinical factor, CT findings, and early management on outcome in supratentorial intracerebral hemorrhage. Cerebrovasc Dis , 1999, 9:10
46. Kazui S, Naritomi H, Yamamoto H, et al. Enlargement of spontaneous intracerebral hemorrhage. Stroke , 1996, 27:1783
47. Brott T. Broderick J, Kothari R, et al .Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage .Stroke, 1977, 28:1
48. Ebinak. Extravagation of contrast medium in the hypertensive intracerebral hemorrhage . Proceeding of the 5th conference of surgical treatment of stroke. Tokyo: Neuron, 1976, P19
49. Takada I. On the phenomena of extravasation of contrast media in the cerebral anigoma of the cases of hypertensive intracerebral hemorrlage and their clinical significance. J N Shinkei Geka, 1976, 4:471
50. Fujii Y, Tanaka R, Takeuchi S, et al. Hematoma enlargement in spontaneous intracerebral hemorrhage .J Neurosurg , 1994; 80:51
51. Fujitsu K, Muramoto M, Ikeda Y, et al. Indications for surgical treatment of putaninal hemorrhage : comparative study based on serial CT and time - course analysis. J Neurosurg , 1990, 73:518
52. Fujii Y, Takeuchi S, Sasaki O, et al. Multivariate analysis of predictors of hematoma enlargement in spontaneous intracerebral hemorrhage. Stroke, 1988, 29:1160
53. Kazui S, Minematsu K, Yamamoto H, et al .Predisposing factors to enlargement of spontaneous intracerebral hematoma . Stroke , 1997, 28:2370
54. Becker KJ, Baxter AB, Bybee HM, et al. Extravasation of radiographic contrast is an independent predictor of death in patients with intracerebral hemorrhage. Stroke, 1999, 30:2025
55. Murai Y, Takagi R, Ikeda Y, et al. Three dimensional computerized tomography angiograph in patients with hyporacute intracerebral hemorrhage.J Neurosurg, 1999, 91:424
56. Rohde V, Rohde I, Reinges MH, et al. Frameless stereotacticallg guided catheter placement and fibrinolytic therapy for spontaneous intracerebral hematomas: technical aspects and initial clinical results. Minim Invasive Neurosurg, 2000, 43:9
57. Smoker WR. Craniovertebral junction: nomal anatomy, craniometry, and congenital anomalies. Radiographics, 1994, 14:255
58. Mendelow A. Spontaneous intracerebral hemorrhage. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1991, 54:19

第十三章　颅内静脉系统血栓形成

颅内静脉系统血栓形成是一种少见的脑血管病，主要是指静脉窦血栓形成，而脑静脉血栓形成较罕见，且多是由静脉窦血栓形成延续所致。按病变性质分为非炎性和炎性颅内静脉血栓两大类。随抗生素的发展与应用，炎性血栓发病率及死亡率越来越低。非炎性颅内静脉血栓逐步得到关注，研究日益增多，过去报道死亡率在30%～50%，近年来随抗凝及溶栓治疗的进展，死亡率显著下降至5.5%～30%，而且长期预后良好。关键是早期诊断，早期治疗。

一、解剖学基础

颅内静脉系统包括静脉窦和脑静脉。

（一）颅内主要的大的静脉窦

1. 上矢状窦　位于矢状沟内大脑镰的上缘，前方起自盲孔，向后至枕内隆凸处，其后端扩大称之窦汇，与两侧横窦相通。它接收大脑上静脉分支而来的静脉血液，也与颅骨的板障静脉以及属于颈外静脉系统的颅骨静脉相沟通。

2. 下矢状窦　位于大脑镰的下缘，走向与矢状窦走行一致，在小脑幕处直接与直窦相连接。

3. 直窦　位于大脑镰与小脑幕连结处，由大脑大静脉和下矢状窦汇合而成，向后通窦汇，它接受来自下矢状窦、小脑上静脉及大脑大静脉的血液。

4. 横窦　成对，位于小脑幕后外缘附着处的枕骨横沟内，连于窦汇与乙状窦之间。

5. 乙状窦　成对，位于枕内隆凸两侧的乙状沟内，为横窦的延续，向前内至颈静脉孔处延续为颈内静脉。

6. 海绵窦　位于蝶鞍两侧，与蝶窦之间有一薄骨板相隔，为硬脑膜两层间的不规则腔隙，似海绵状。颈内动脉和展神经在窦内穿过，在窦的外侧壁内有动眼神经、滑车神经、眼神经和上颌神经通过。海绵窦前端借眼静脉与面部浅静脉沟通，向下借卵圆孔与翼静脉丛相沟通，向后与斜坡上基底静脉丛相通，基底丛向下借椎内静脉丛与腔静脉系统交通。海绵窦血液通过岩上窦引向横窦，通过岩下窦引向颈内静脉，两侧海绵窦绕垂体沟通成环，称之环窦。

（二）脑的静脉分浅深两组，两组之间相互吻合

1. 脑部浅静脉　有大脑上静脉、中静脉及下静脉，收集皮质及皮质下静脉血。大脑上静脉流入上矢状窦，大脑中静脉血流入上矢状窦和海绵窦，大脑下静脉血向上流入横窦或海绵窦。

2. 脑部深静脉　收集大脑深部髓质、基底节、间脑、脑室脉络丛等处静脉血，最后汇成一条大脑大静脉（Galen 静脉）。该静脉位于胼胝体压部下方，向后下方与直窦沟通。

（三）颅内静脉系的解剖生理特点

1. 无瓣膜，静脉血流方向可逆流。

2. 颅内与颅外静脉之间有多处吻合及沟通，因此颅外感染可引起颅内静脉窦炎性血栓。

3. 颅内静脉血栓形成，当不完全梗阻时，可不引起临床症状；当完全阻塞时，出现脑淤血、脑水肿；脑脊液吸收障碍易引起颅内压升高。血栓远端区内静脉压过高，小血管壁因缺血缺氧而渗透性增高，均可造成微血管破裂，或血液成份渗出，易出现出血性梗死。

二、病因和发病机制

一般来说，静脉血栓形成有三大因素：静脉血流滞缓；静脉管壁损伤（化学性损伤、机械性损伤、感染性损伤）；血液成分改变（血黏度增加、凝血活性增高、抗凝血活性降低）。但是机体不同部位静脉血栓，可以不同因素为主。

1. 炎性颅内静脉血栓形成均继发于感染病灶，最常发生在海绵窦和乙状窦。常见病灶有：①颜面部病灶，特别是危险三角内的疖、痈等化脓性病变，易通过眼静脉进入海绵窦；②耳部病灶如中耳炎或乳突炎可引起乙状窦血栓形成；③蝶窦或筛窦炎症，通过筛静脉或破坏蝶窦壁而入海绵窦；④颈深部或扁挑体周围脓肿、上颌骨骨髓炎等，可沿翼静脉丛或侵入颈静脉而累及横窦、岩窦、海绵窦；⑤脑膜炎、脑脓肿可经皮质静脉累及上矢状窦；⑥全身性感染如各种细菌感染引起的败血症。

2. 非炎性颅内静脉血栓形成病因及危险因素中，有各种导致血液呈高凝状态的疾病或综合征：①全身衰竭、脱水、慢性消耗性疾患；②妊娠及产褥期；③脑外伤；④血液病，如真性红细胞增多症、急性淋巴细胞白血病、血小板增多症、阵发性血红蛋白尿症、先天性或获得性凝血机制障碍（抗凝血酶Ⅲ缺乏、蛋白 C、蛋白 S 缺乏、凝血因子 Vleiden 突变及活性蛋白 C 抵抗等）；⑤自身免疫性疾病，如 Bechet 病、系统性红斑狼疮（SLE）、溃疡性结肠炎、抗磷脂抗体（包括狼疮抗凝抗体和抗心脂抗体等）综合征；⑥外科手术；⑦心脏病，先天性或获得性；⑧长期口服避孕药；⑨仍有 20%～25%患者无病因或危险因素。

三、临床表现

1. 一般表现　炎性颅内静脉血栓形成表现分为全身症状局部感染灶的症状和窦性症状。全身症状表现为不规则高热、寒战乏力、全身肌肉酸疼、精神萎靡、皮下瘀血等感染和败血症症状。非炎性颅内静脉血栓形成主要表现为病因及危险因素的症状和窦性症状。

2. 颅内静脉窦血栓形成的临床表现　缺乏特异性，其症状、体征表现各异。急性起病，也可历经数周缓慢起病。最常见的症状包括头痛，局灶性神经功能缺损、癫痫发作、意识障碍、视乳头水肿等。有作者提出以下几种表现类型：①进行性颅内压增高；②突然发病的神经系统局灶性损害，酷似动脉性卒中，但无癫痫发作；③神经系统局灶性损害，有或无癫痫发作和颅内压增高，病情在数日内进展；④神经系统局灶性损害，有或无癫痫发作和颅内压增高，病情在数周或数月内进展；⑤突然起病的头痛，类似蛛网膜下腔出血或短暂性脑缺血发作。

3. 脑静脉血栓的临床表现　单纯脑静脉血栓形成罕见，多数由静脉窦血栓扩展而来。

浅静脉血栓形成常突然起病，发生头痛、呕吐、视乳头水肿、局限性癫痫发作、肢体瘫痪、皮质型感觉障碍等，即颅内压增高及局限型皮层损害的症状体征。深静脉血栓形成临床也无特征性，主要表现为头痛、精神障碍、意识障碍，还可出现轻偏瘫、锥体束征及去大脑强直或去皮层状态，视乳头水肿少见。

以下介绍几种常见的静脉窦血栓形成的临床表现：

(1) 横窦-乙状窦血栓形成　横窦-乙状窦在解剖上紧密相连，后者是前者的延续，故临床上常将二者放在一起讨论。横窦-乙状窦血栓形成多为单侧，其典型临床表现为头痛、恶心、呕吐等颅压增高症状。由于正常情况下多数人经右侧引流的血液较左侧多，所以右侧闭塞时容易出现颅压增高。50%的患者有视乳头水肿，常为双侧，也可为单侧。由于高颅压及双侧静脉窦扩张不均衡，可使婴儿囟门骨缝分离或囟门膨隆，少数可出现局限性癫痫并伴有偏瘫，此可能是由于炎症扩散累及大脑半球外侧面的引流静脉所致，此体征提示半球内有脓肿。颅压增高或岩上窦受累引起展神经麻痹时可出现复视，如同时有面部疼痛（三叉神经受累），即称为 Gradenigo 综合征。横窦-乙状窦血栓可向颈静脉内扩散，使颈静脉变得粗硬且有压痛。如累及颈静脉孔或炎症沿骨组织扩散（骨髓炎），可引起第Ⅸ、Ⅹ、Ⅺ对脑神经损害，临床表现为吞咽困难、饮水呛咳及构音不清等症状和体征。腰穿压颈试验一侧压颈不通有助本病的诊断。

(2) 海绵窦血栓形成　海绵窦血栓形成常继发于眼眶、鼻窦及上面部化脓性感染。临床上以急性起病多见，常有败血症样高热、畏寒伴眼痛、眼眶压痛、眼球突出、眼睑及结膜红肿。海绵窦内的第Ⅲ、Ⅳ、Ⅵ及Ⅴ脑神经第1支受累可引起海绵窦综合征，表现为眼球各方向运动受限，处于固定状态，眼睑下垂，瞳孔散大及调节反射消失。眼交感神经受累时，瞳孔缩小，副交感神经受累时瞳孔散大，二者均受累时，瞳孔呈强直状态。炎症性海绵窦血栓形成若发生并发症，可出现相应的症状和体征。常见并发症有：脑膜炎、脑脓肿、颈内动脉炎及垂体感染、坏死及功能减退、水潴留及低钠血症。

(3) 上矢状窦血栓形成　上矢状窦血栓形成较横窦-乙状窦及海绵窦少见，多为非感染性。可表现为高颅压而缺乏任何局灶性神经系统症状和体征。当血栓向大脑静脉扩散形成大脑上静脉血栓、并引起脑白质或灰质出血时，即表现出明显的症状和体征。颅内压增高是上矢状窦血栓形成的最突出临床表现，疾病早期即可出现。主要表现为头痛、恶心、呕吐及视乳头水肿。婴儿常见前囟膨隆、骨缝分离及前囟区静脉充血，形成所谓“水母头”(caput medusae)。上矢状窦血栓的部位不同，颅压增高的程度亦不同。上矢状窦前部血栓形成时，由于大脑半球后交换静脉血回流不受影响，脑脊液吸收障碍不明显，所以颅内压增高较轻；如上矢状窦后部血栓形成时，两侧大脑半球静脉回流全部受阻，所以颅压明显升高。上矢状窦血栓形成的局灶性症状及体征包括各种类型的肢体瘫痪、癫痫、偏盲、象限盲、失语、失用、失读、眼球侧视麻痹及膀胱功能障碍。

静脉窦血栓形成的影像学特点：

(1) 头部 CT 和 CTA　CT 特征性改变为静脉窦内异常高密度灶或脑静脉内高密度灶即条索征，增强扫描后上矢状窦后可见一空的三角形影，即 δ 征。CT 改变还包括脑水肿、出血及梗死和脑室系统改变的影像，但 20%～30%的患者 CT 扫描显示为正常。深部静脉血栓形成的间接征象为双侧丘脑、基底节梗死或出血性梗死的影像。CTA 示血栓的静脉窦及静脉显像很差，但侧支静脉显像良好。

（2）头部MRI和MRA 头部MRI改变：急性期（发病<1周），T_1、T_2加权相上静脉窦或静脉内正常血管流空现象消失，T_1等信号，T_2低信号；亚急性期（发病1～2周），T_1、T_2均示高信号；慢性期（发病2周～3个月），血管流空现象重新出现，T_1、T_2信号减弱。有些患者发病4个月后MRI示管腔内等密度信号，无正常流空现象，表明为持续闭塞。MRI的间接征象与CT一样出现脑水肿、出血、梗死及脑室系统改变的影像。MRA可确认主要的静脉和静脉窦的闭塞，如上、下矢状窦、直窦、横窦、Galen静脉等，其内血流信号消失。MRI+MRA对颅内静脉血栓形成诊断敏感性高，无创伤、快速、简单易行。

（3）血管造影 能显示静脉窦和静脉部分或完全阻塞，引流区皮质静脉螺旋状扩张，还显示静脉返流现象，但缺点是有创伤性、费用高，适用于MRI+MRA不能确诊者。

四、诊断及鉴别诊断

颅内静脉血栓形成的临床表现复杂，缺乏特异性体征。常造成漏诊与误诊。当患者具有感染灶或非炎性血栓形成的病因或危险因素，出现头痛、癫痫、意识障碍伴或不伴神经系统局灶体征时，均应进行影像学检查。特别要与动脉系缺血或出血性卒中、脑脓肿、脑肿瘤、脑炎及良性颅内压增高症等相鉴别。

五、治疗和预后

颅内静脉系血栓形成应尽早诊断及时治疗，一般治疗包括降颅压、改善循环、对症治疗及病因治疗等。

（一）炎性血栓

积极处理感染灶，对患者血及脑脊液进行细菌培养，选择敏感易通过血脑屏障的抗生素，对病原菌不清楚者应联合应用抗生素。热退之后应用足够时间抗生素，一般应用抗生素时间不应少于1个月。

（二）非炎性血栓

1. 外科治疗 直接进行静脉窦血栓摘除术、球囊血管成形术及支架置入术等。

2. 内科治疗 主要原则是抗凝治疗及溶栓治疗。但给药物的途径、剂量、时间、联合用药及其对血流再通的作用及副作用等尚无统一认识。

（1）抗凝治疗 已普遍应用并公认为是一种有效的方法，无论有无出血性梗死都应进行抗凝治疗，因为抗凝的疗效远远大于其引起出血的危险性，有出血性梗死的颅内静脉血栓患者用抗凝治疗，效果满意，抗凝在出血性梗死组并没有增加颅内出血的危险性。

1）普通肝素（SH） 用量和给药途径原则上应根据血栓大小和范围，有无并发颅内出血等综合考虑。一般首剂静脉注射3 000～5 000U，之后25 000～50 000U/d持续静脉滴注。一天检测2次部分凝血激酶时间（PTT）和纤维蛋白原水平。PTT延长2倍但不超过120S。疗程7～10天，常见的并发症为颅内出血及全身出血。Einhaupl等研究报道，肝素治疗组治疗3个月后，80%患者恢复，其中1/2恢复正常；对照组仅10%恢复，其中5%恢复正常，60%有后遗症，30%死亡。

2）低分子肝素（LMWH） 能够抑制凝血过程中的中心环节Xa因子活性，对体内、外，动、静脉血栓形成均有抑制作用，对凝血及纤溶系统的影响很小，不需监测PTT，出

血并发症发生率极低。推荐剂量为4.1ku，2次/d皮下注射。根据神经功能恢复状态和血流再通情况决定用药疗程，一般用7～10天，而后改为华法令维持治疗。

（2）溶栓治疗 近年来常采用经股静脉路径，进行选择性插管，能较迅速进入到静脉窦或颅内静脉，与经前囟穿刺，经额钻颅或切开穿刺相比，具有损伤小、成功率高、治疗后血管再通率高等优点。神经功能恢复与血流再通相一致。治疗前有出血性梗死者，治疗后出血范围未扩大。溶栓药物有尿激酶（UK）、链激酶（SK）或重组组织型纤溶酶原激活物（rt－PA）。UK对血栓的特异性溶解作用差，溶栓需要时间长（平均71h），用量大（平均6.14百万单位），全身出血性并发症发生率高；rt－PA对血栓的特异性高，直接作用于血凝块，避免低纤维蛋白原血症，全身出血并发症少，溶栓需时间短（平均29h），用量小（平均43mg），但两者之间的疗效和安全性缺乏交叉对照研究。联合用药治疗，目前文献报道，多采用血管内溶栓合用肝素治疗方法，目的在于加强溶栓剂的溶栓效果和减少溶栓剂用量，预防血栓复发。治疗方法是在血管内用rt－PA溶栓的同时，加用LMWH皮下注射，直至血流再通或神经功能恢复。维持抗凝采用口服华法令，时间在10周以上。

（崔元孝）

参 考 文 献

1. 王晔，郑惠民，谢惠君．脑静脉血栓形成．国外医学脑血管疾病分册，1999，7（1）：16
2. 魏东宁，王鲁宁，卢德宏，等．脑深静脉血栓形成两例临床和病理报告．中华神经科杂志，2001，34:29
3. 侯玉仲，吉风，王世民．颅内静脉窦血栓形成临床和磁共振及血管造影．中国神经精神疾病杂志，2000，26:288
4. 苏克江，宋扬．脑静脉窦血栓形成的临床研究现状．国外医学脑血管疾病分册，2001，9:91
5. 杜红坚，杨露春．颅内静脉窦血栓形成的临床及影像学诊断25例报道．中风与神经疾病杂志，2001，18:24
6. 梁玉宏，张小琳．脑静脉血栓形成的非手术治疗．国外医学脑血管疾病分册，1999，7:355
7. Preter M, Tzourio C, Ameri A, et al. Long term prognosis in cerebral venous thrombosis Follow－up of 77 patients. Stroke, 1996, 27:243
8. Smith AG, Comblath WT, Deveikis JP. Local thrombolytic therapy in deep cerebral venous thrombosis. Neurology, 1997, 48:1613
9. Lafitte F, Boukobza M, Guichard JP, et al. MRI and MRA for diagnosis and follow－up of cerebral venous thrombosis. Clin Rodiol, 1997, 52:672
10. De－Bruijn SF, BuddeM, Teunisse S, et al. long－term outcome of cognition and functional health after cerebral venous sinus thrombosis. Neurology, 2000, 54:1687
11. Lafitte F, Boukobza M, Guichar TP, et al. Deep cerebral venous thrombosis: imaging in eight cases. Neuroradiology, 1999, 41:410
12. Bousser MG. Cerebral venous thrombosis: diagnosis and management. J Neurol, 2000, 247:252
13. Wingerchuk DM, Wijdicks EF, Fulgham JR. Cerebral venous thrombosis complicated by hemorrhagic infarction: factors affecting the initiation and safety of anticoagulation. Cerebrovasc Dis, 1998, 8:25
14. De－Bruijn SF, Stem J, kappelle J. Thunderclap headache as first symptom of cerebral venous sinus thrombosis. CVST Group. Lancet, 1996, 348:1623

第十四章　急性脑血管病时神经－内分泌功能及多器官功能障碍综合征

第一节　急性脑血管病与神经－内分泌功能

近年来国内外学者对急性脑血管病（ACVD）患者神经－内分泌的病理生理意义作了探讨，对 ACVD 时下丘脑－垂体－靶腺轴功能作了一定的研究。

一、ACVD 时下丘脑和垂体的病理生理

研究证实，ACVD 时下丘脑和垂体不同程度损害是肯定的，因此，下丘脑以其独特的解剖结构和复杂的生理功能，成为 ACVD 研究的热点。它作为神经系统和内分泌系统的连接点，在神经内分泌免疫网络研究中占有极为重要的地位。下丘脑不仅通过神经—神经、神经—体液通路与垂体发生直接的联系，以兴奋与抑制两种不同的机制维持垂体内分泌的相对恒定，而且通过与中枢神经系统各个区域密切联系的各种神经纤维，与脑干网状结构、皮质边缘系统等共同调节全身各器官的生理活动。下丘脑的神经细胞具有双重功能，既能传导神经冲动，又有分泌特征。神经分泌细胞和一般神经细胞一样，都能对神经冲动产生兴奋性和对神经递质产生反应，且能传导动作电位。但它们与神经细胞又有一定区别，即传出的不是神经冲动，而是激素样物质；后者不像神经递质那样进入突触间隙，而是进入血循环，以激素方式影响机体远处的各器官，发挥生理效应。并且下丘脑神经分泌细胞可以将传入的神经信号转变为激素样物质，而将其储存。当病变或机体需要时均可释放入大循环，最终到达其各自靶细组织或器官。实验研究证实，下丘脑接受由边缘系统（海马、杏仁、隔区等）、皮质、丘脑和网状激活系统等来的病变刺激（神经输入），几乎与脑的全部都存在密切联系，并随时都能触发神经内分泌细胞分泌释放因子，再经由垂体神经通路或垂体门脉系统输送，从而促使垂体的分泌细胞分泌各种促激素，随时控制调节全身各靶腺激素的代谢。

ACVD 时丘脑下部和垂体的病理改变，学者们观察到丘脑下部的视交叉、漏斗及乳头体等在镜下见到组织疏松呈网眼状，各个神经核（视上核、室旁核、乳头体核等）均有不同程度的坏变；包括细胞轮廓不清，染色质溶解、消失或不规则凝集，有时空泡形成、核移位；小血管有玻璃样变和钙化，有的第三脑室壁室管膜上皮脱落，附近出现多数吞噬含铁血黄素细胞。ACVD 时垂体的病理改变也是明显的，垂体的外观和切面可见肿胀、点片状出血和垂体柄出血。光镜下组织学观察可见不同程度的改变，轻者早期垂体前叶血窦扩张，正中隆起毛细血管扩张、充血、水肿、以及前叶细胞空泡变性；重者还见到下丘脑的视前核、室旁核、弓状核、漏斗核、灰结节核坏死，脱落减少。分析综合下丘脑与垂体病变的原因可能有：①血肿穿破脑室，血液经过第三脑室直接侵袭了下丘脑及垂体；②ACVD 时的脑水肿、颅内压增高、甚或小脑幕疝形成压迫下丘脑和垂体致成损伤；③

ACVD后中线结构受损。下丘脑向下移位直接压迫漏斗或漏斗柄时，血液循环障碍使垂体门脉循环受阻造成垂体充血、出血、肿胀等损伤。另外，De—Reuck等应用PET技术研究了ACVD时（包括出血性与缺血性）的脑血流量，发现全脑和下丘脑血流量下降，下丘脑有缺血性损伤。

以上的病理改变与ACVD疾病的性质和部位有关，一般脑出血重于脑缺血；同时与中线结构移位也密切相关，中线结构移位越重，下丘脑和垂体损伤越重。

二、ACVD时神经免疫调节回路异常

神经和内分泌系统可以影响和调节免疫功能，免疫系统也可以反馈性地影响神经和内分泌功能，形成一个完整的调节回路。其中神经对某些免疫器官（脾脏、淋巴结、胸腺等）的直接支配调节作用被描述为一种硬线（hardwire）联系，而神经通过体液途径影响免疫功能，即描述为软线（soft wire）联系，如下丘脑—垂体—肾上腺轴通过释放肾上腺皮质激素调节免疫功能。

神经免疫调节的研究为ACVD并多器官功能障碍综合征的防治开辟了一个新的领域，虽然目前这方面的材料还不多，但已充分显示出它的广阔前景，在理论和临床上有很多值得深入的问题。

关于神经免疫调节回路作用机制，Besedovsky等对下丘脑—垂体—肾上腺轴的调节方面作了一系列工作。研究发现，给动物注射绵羊红细胞作为抗原，可使血中肾上腺皮质激素的含量升高。在免疫反应达到高峰时，糖皮质激素的水平也达最高峰，两者有平行关系。切除动物垂体可阻止这种反应。进一步的实验表明，以刀豆素（ConA）刺激淋巴细胞转化，以其上清液给大鼠注射，发现血中糖皮质激素的含量也升高。提示在免疫反应中，免疫细胞可通过某些因子作用到下丘脑—垂体—肾上腺轴。研究还发现，以绵羊红细胞致敏大鼠后，大鼠下丘脑中去甲肾上腺素的更新率受到明显抑制。给大鼠注射用ConA培养大鼠脾细胞的上清液，也可抑制下丘脑内去甲肾上腺素的更新率。免疫细胞本身也可以产生和释放某些激素，如ACTH、促甲状腺素等。这些激素作为免疫细胞在免疫反应中释放的活性因子再作用到神经和内分泌系统起反馈调节作用。另外，免疫细胞产生的细胞因子，如白细胞介素系列（IL-1、6）、肿瘤坏死因子（TNF）、干扰素等均作为免疫调节物质发生重要作用，并且对神经和内分泌系统的调节作用明显，可能是神经免疫调节回路中的一类重要介导物质。例如：IL-1可以刺激下丘脑前部使机体体温升高，称为内源性致热原；IL-1也可以作用到垂体，通过ACTH促进肾上腺皮质激素释放。根据以上学者的研究结果，有可能在ACVD时异常的下丘脑-垂体-三个靶腺轴（肾上腺、甲状腺、性腺）系统，对免疫功能及炎性介质产生广泛的正、负反馈调节影响，并对多器官功能障碍综合征的发生、发展起着一定的作用。

（郭洪志）

第二节　多器官功能障碍综合征

多器官功能障碍综合征（multiple organ dysfunction syndrome，MODS）是指当某急性疾病时，出现多器官功能的异常改变（一般为两个器官以上），此时机体的内环境必须依靠

临床干预才能够维持。从这个定义中可以看出MODS强调了危重患者的主要致死原因，而不再是原发疾病或某个单一的并发症，更因为是发生了多个远隔器官进行性的从功能损害到衰竭的过程，从而更加突出了这个损伤过程的连续性。即器官功能的改变实际上是一个生理功能紊乱进行性发展和演变的过程。MODS是表达整个过程时间演变的连续体（continuum），这是一个“线”的概念，与以往习惯于称为多器官功能衰竭（multiple organ failure，MOF）不同。“衰竭”只是强调了病情的终末状态。应该说MODS概念是对危重病理解的进一步深入，是对MOF概念的进一步完善。

一、MODS的诊断指标

当今国内外学者较公认的MODS的指标是：

1. 心血管功能障碍　低心排血量、微循环不足、低血压、心脏指数小于1.5L/m^2，需用药物或机械辅助来维持循环。

2. 脑功能障碍　神志减弱和抑制，仅对疼痛刺激有反应的昏迷状态。

3. 肺功能障碍　低氧血症、高碳酸血症，应用辅助呼吸一天以上来维持气体交换，保证氧合和二氧化碳的排除。

4. 肝功能障碍　血清胆红素大于34.2μm /L，肝酶浓度大于正常值一倍以上，以及肝昏迷表现。

5. 肾功能障碍　无论患者当时的尿量多少，凡是血肌酐持续大于200μm /L以上。

6. 胃肠功能障碍　胃肠道不能正常蠕动，不能口服维持营养，胃肠黏膜发生急性糜烂和应激性溃疡，出血量大于800ml。

7. 凝血功能障碍　凝血因子缺乏，血液不能自凝，弥漫性血管内凝血（DIC）。

8. 血清白蛋白含量减少，白蛋白/球蛋白比例倒置，丧失提供机体各器官所需能量的能力。

9. 免疫功能障碍　免疫防御能力缺陷，网状内皮系统功能缺陷。α_2糖蛋白降低，吞噬细胞功能异常，正常不引起侵袭的细菌发生感染，造成严重败血症。

重型ACVD并损害了丘脑下部，有神经内分泌免疫网络调节异常变化，且MODS往往来势凶猛，病情发展急剧，难以被迄今的器官支持治疗所遏制，故死亡率很高。相比之下，单纯的器官直接损伤只要不是立即致命，经过及时和适当的器官支持，通常可以获得较高的生存率；慢性器官衰竭也可通过适当治疗而反复缓解，使患者获得较长的生存期。

附：多脏器功能衰竭诊断标准（表14-1）

表14-1　多脏器功能衰竭诊断标准

标准脏器	诊断标准	
	早、中期	晚　期
心血管功能衰竭	1. 微循环灌流不足 2. 低血压持续时间大于1小时 3. 收缩压10.7kPa（80mmHg） 4. 补液扩容后水流压维持13.3kPa（100mmHg）以上 5. 应用多巴胺剂量＜10μ g/（kg·min）	1. 充血性心衰表现 2. 心脏指数＜2.21/（min·m^2） 3. 多巴胺用量≥10 μ g/（kg·min） 4. 多巴酚西胺用量≥5 μg/（kg·min） 5. 硝酸甘油用量≥20 μ g/min 6. 发生急性心肌梗死
脑功能衰竭	格拉斯哥评分标准＞7（Glasgow coma scale）	格拉斯哥评分标准＝3（脑死亡）

（续表）

<table>
<tr><th rowspan="2">标准脏器</th><th colspan="2">诊 断 标 准</th></tr>
<tr><th>早、中期</th><th>晚　期</th></tr>
<tr><td>肺功能衰竭</td><td>1. 呼吸频率＞35次/min
2. 潮气量＜3.5ml/kg
3. 吸入空气时 PaO_2
＜55mmHg
4. 机械通气时间＞1天以上
5. 吸氧浓度＝0.5时 PaO_2＜8.0
60mmHg
6. 呼气为正压通气
＜8cmH$_2$O</td><td>1. 胸片示非心源性肺水肿
2. PaO_2/FiO_2＜100
3. A－aDO_2＞250
4. 肺分流＞25%
5. 呼气为正压通气＞8cmH$_2$O
（FiO_2＝0.5）
6. 肺动脉压增高
7. 肺毛血管嵌顿压（PWP）正常</td></tr>
<tr><td>肝功能衰竭</td><td>1. 血清胆红素≥51.3μmol/L持续5天
2. 谷丙转氨酶＞20
3. 凝血酶原时间＞20s
4. Vit k 试验阳性</td><td>肝源性昏迷表现</td></tr>
<tr><td>肾功能衰竭</td><td>1. 急性少尿型肾功能衰竭者
血肌酐≥265.3/μmol/L，尿量持续
6小时＜20ml/h
2. 急性非少量型肾功能衰竭者
血肌酐＞51.3μmol/L，BUN＞17.85μmol/L，尿钠＞20mmol/L，尿量始终＞75ml/h</td><td>需血液透析、腹膜透析
血液过滤等净化治疗</td></tr>
<tr><td>胃肠功能衰竭</td><td>1. 胃肠功能消失不能进饮食
2. 胃肠道应激性溃疡
3. 无结石性胆囊炎</td><td>1. 胃肠道黏膜应激性溃疡、出血
2. 急性坏死性肠炎，急性胰腺炎
3. 胃肠道穿孔，胆囊穿孔
弥漫性血管内出血</td></tr>
<tr><td>凝血功能衰竭</td><td>1. 血小板＜50×10^9/L
2. 白细胞＜4×10^{12}/L</td><td>1. 骨骼机、呼吸肌出现无力症
2. 白蛋白/球蛋白比例倒置</td></tr>
<tr><td>代谢功能衰竭</td><td>1. 机体能量供应障碍
2. 糖耐受性降低
3. 需要供应胰岛素</td><td></td></tr>
<tr><td>免疫功能衰竭</td><td>细胞免疫和体液免疫均低下</td><td>机体易出现严重而难以控制的感染</td></tr>
</table>

二、ACVD并MODS的预防及治疗原则

ACVD是多种原因导致的脑血管受损的一组疾病，其脑损害的发生、进展动态过程，在临床上可划分为不同的病期，并有相应的主要病理改变，在治疗上各有其侧重点。读者可参考黄如训、郭玉璞撰写的“脑卒中的分型分期治疗建议草案”（全国脑血管病专题研讨会－2000年，广州）一文（临床神经病学杂志，2001，14：60）。本文仅就ACVD时有关MODS的预防及治疗原则作一简单介绍，而不全面涉及ACVD的治疗。

（一）合理调控血压，保持呼吸通畅

1. ACVD时合理调控血压、保持呼吸通畅、维持全身各器官良好的功能，是每个患者重要的基础治疗。如前所述，ACVD时由于异常的神经内分泌激素和多种介质对心血管系统的作用，循环是最易受累的系统，很多患者至少在病程的早、中期会表现出“高排低阻”的高动力型循环异常或低动力型循环异常。至于ACVD后初期血压升高，特别在发病

后24小时内收缩压、舒张压均升高更是常见。目前国内外学者对ACVD时血压变化的机制与处理进行了多方面的研究，但至今仍有不同的意见。首先，就血压变化的处理分述如下：ACVD时血压变化的处理尚无统一标准，是积极降压还是维持较高水平血压，甚至升高血压的问题存在不同的看法，在急性脑梗死的欧洲治疗指南中指出，高血压的监控和治疗是一个重要的问题，以往的概念是急性期应常规行降压治疗，但目前研究发现脑缺血半暗带及肾脏和全身各器官血流非常依赖平均动脉压与血压，血压升高是机体代偿性反应，故不主张积极的降压治疗，以便维持正常的脑灌注压及内脏各器官血循环。因此对以往有高血压史者，控制收缩压的标准为180mmHg，舒张压为100～105mmHg。反之以往无高血压者，轻度血压升高（160～180/90～100mmHg）也是有利的，但是如果血压极度升高（收缩压＞220mmHg，舒张压＞120mmHg），是进行抗高血压治疗的标准。如心绞痛发作、心力衰竭、急性肾功能衰竭或高血压脑病，应立即抗高血压治疗，但注意降压不应过快。对脑出血患者血压的处理原则一般是：在发病早期如血压＞200mmHg/120mmHg，为减少继续出血，可根据患者的状况应用短期易于中和的降压药物，最好在卒中后24小时内使平均动脉压平稳下降20%。总之，ACVD后血压变化是一个普通现象，对血压的不同处理，不只影响脑循环，同时也影响全身所有器官，与MODS的发生及预后关系密切。对心衰所致低动力型循环异常、感染所致高动力型循环异常就更应必须多学科医师共同救治。

2. ACVD时呼吸障碍极为常见，临床表现多种多样，主要包括中枢神经性呼吸节律障碍、神经源性肺水肿（无输液、肺部感染、心肺病等因素）、神经源性肺出血及周围性呼吸障碍，在ACVD时均较为常见。尤其是神经性呼吸节律障碍更是形式多样，频为常见，而周围性呼吸障碍（常见原因为上呼吸道阻塞，肺水肿和肺部感染等）也防不胜防。但无论何种呼吸障碍，其后果皆可引起通气不足，体内CO_2蓄积和动脉氧分压降低，如不及时纠正，必将招致全身各器官功能障碍，直至MODS发生，导致MOF而死亡。治疗原则一是解除病因。二是保持呼吸道通畅，如解除支气管痉挛、水肿、加强排痰、吸出分泌物及胃返流物，必要时气管插管或气管切开。三是纠正缺氧及二氧化碳潴留，如给氧，增进通气量（呼吸兴奋剂和机械通气）。四是纠正酸碱平衡失调及电解质紊乱，即纠正呼吸正性酸中毒及并发的代谢性酸中毒或碱中毒。五是保持营养，给以高蛋白、高脂肪、高维生素、低糖类饮食，成人保持每日8 368KJ（2 000大卡）左右之总热量。

（二）及时保护下丘脑与垂体的正常功能

如前所述，目前研究资料已证实的是，重症ACVD时下丘脑、垂体损害是肯定的，可导致神经内分泌免疫网络调节机制紊乱。因此，ACVD后及时积极防治下丘脑和垂体的进一步损害，是防治ACVD并发MODS的关键。保护下丘脑与垂体功能应同保护“缺血半暗带”一样敏感地得到广泛重视和研究。对不同类型的ACVD，应及时采取不同的保护措施。除了常规的保护脑细胞，改善脑循环及抗脑水肿，降颅内压等治疗外，对ACVD患者应提倡常规或动态检测下丘脑、垂体及各靶腺功能，及时纠正神经内分泌、免疫网络调节紊乱。早期治疗及调整各器官功能失调，是防治MODS发展的关键。

（三）有效控制感染与“免疫调理”治疗

应特别注意有效的防治肺部感染，包括清除呼吸道分泌物，保持气道通畅，不失时机的气管插管及气管切开。此外，防止泌尿道感染对发生膀胱括约肌障碍的患者尤为重要。对于“免疫调理”（immune modulation）的治疗虽然曾经寄于很大的希望，并且有过不少药

物治疗方法的探索，但至今尚缺少有效的理想措施。

（四）其他

1. 保护胃肠道功能，防治胃肠道出血及注意防止出现肾功能障碍，这对重症 ACVD 及老年患者尤为重要。此外，有的患者应密切观察肝功能的变化。

2. 注意心功能的变化，密切观察循环系统的各项指标包括心率、心律、心输出量、中心动脉压、周围动脉压及肺动脉压等监测。

3. 其他如水和电解质失衡及血糖变化等，均宜随时进行动态观察。

（郭洪志）

参 考 文 献

1. 郭洪志，王风丽，刘爱芬. 合并多器官功能衰竭的急性脑血管病患者神经内分泌的改变的研究. 中风与神经疾病杂志，1997，5:305
2. 郭洪志，李义召，李大年，等. 急性脑血管病下丘脑-垂体-性腺轴与多器官功能衰竭的关系. 中华神经精神科杂志，1996，29:63
3. 郭洪志，李义召，李大年，等. 急性脑血管病并发多器官功能衰竭患者下丘脑-垂体-甲状腺轴功能的改变. 中国危重病急救医学. 1996，8:661

第十五章　卒中的预防

一、卒中的一级、二级和三级预防

（一）卒中的一级预防

预防卒中要从幼年开始，因为从幼儿时期就有动脉硬化的改变，随着年龄的增长逐渐增多，至20岁左右就有1/3的人发生动脉硬化。卒中一级预防（病因预防）的目的是：防止和减少人群中脑卒中的危险因素的发生。

卒中一级预防应采取如下综合措施：

1. 建立有益于健康的生活习惯　生活要有规律，注意劳逸结合，防止过度劳累。

2. 合理膳食结构　在饮食上，营养素的组成必须平衡，即蛋白质、脂肪、糖、维生素、矿物质和水等缺一不可。通常饮食原则为：限盐补钾，糖不要过多，脂肪适当，蛋白质应充足，维生素应丰富，微量元素不能缺少。下列食品有助于预防动脉硬化的发生：瘦肉、植物油、鱼、豆制品或豆类、瓜果、海带、芝麻、食醋、蔬菜等。

3. 戒除不良嗜好　在日常生活中,尽量戒除烟、酒,戒除零食甜食和油腻食物等不良习惯。

4. 注意调节情绪　消除过分的喜悦、愤怒、焦虑、悲伤、恐惧、惊吓等因素。稳定情绪，精神放松，对预防高血压和卒中的发生具有积极的促进作用。

5. 坚持适当的活动　适当的运动能起到预防卒中的作用。运动通过降低血压、体重和心率，升高HDL胆固醇、降低LDL胆固醇、减少血小板的凝集性、增加胰岛素敏感性和改善糖耐量等，对减少动脉粥样硬化性疾病的危险因素发挥着积极的作用。因此，在卒中的一级预防中，运动锻炼是最理想的办法。

6. 改善工作和生活环境条件

7. 其他预防措施

（1）预防风湿性心脏病和细菌性心内膜炎的发生。

（2）全身性感染的病人应积极彻底治疗。

（3）定期查体，及时发现各种危险因素并及时给予处理。

（二）卒中的二级预防

脑或视网膜缺血的发作，是动脉疾病或心脏病进展的信号，它也同时提示第一级预防措施已失败，应进行第二级预防。二级预防的目的是及时发现存在的危险因素，并采取措施加以控制，减轻危险因素的危害。二级预防措施主要包括：

1. 治疗高血压　血压应控制在140/90mmHg以下。综合防治措施包括：限钠、控制体重、戒烟酒或减少饮酒、体育锻炼、长期规律服用适当的降压药。

2. 心源性卒中的预防　心源性卒中的预防主要是以抗凝治疗为主。用华法令抗凝治疗可以使卒中的危险性减少30%左右；用华法令比服用阿司匹林325mg/d更为有效。目前推荐使用华法令抗凝治疗来预防房颤性卒中，将阿司匹林用于较年轻的低卒中危险的患

者或华法令禁忌的患者。

3．TIA 的治疗

（1）危险因素的处理　积极治疗高血压、心脏病、高血脂病、糖尿病等，戒烟酒、终止口服避孕药等措施。

（2）内科治疗　①抗血小板聚集药：对照试验表明，抗血小板聚集药可减少 TIA 或脑卒中的危险性。研究最广泛的是阿司匹林，每日剂量 160～325mg。结果表明，抗血小板聚集药能使非致命性脑卒中、心肌梗死和有 TIA 及脑卒中病史患者的血管性死亡分别减少 23%、36%和 14%，且这种有益的作用与年龄、性别、血压情况和是否存在糖尿病无关。噻氯匹啶临床疗效优于阿司匹林，但该药价格高，副作用大，需要血液学监测，因此大多数病例应首选阿司匹林。只在那些不能服用阿司匹林或服用阿司匹林失败的患者，可用噻氯匹啶；②抗凝治疗：低分子肝素 4 100 单位皮下注射每日 2 次，共 10 天。然后改服阿司匹林，长期维持治疗。也可用华法令长期口服；③降低纤维蛋白原疗法，可用降纤酶 5 单位溶于 250ml 生理盐水静脉点滴，连用 3～5 天，然后改服阿司匹林，长期维持治疗。

（3）外科治疗　在颈动脉内膜剥脱术预防脑卒中的作用方面一直有争论。近年来，随机对照试验提供了可靠数据，同单独的药物治疗相比，颈动脉内膜剥脱术对颈动脉狭窄达 70%的 TIA 和微小脑卒中患者有益。

（4）血管内治疗　颈动脉支架血管内成形术是一项新技术，由于具有预防脑卒中发作及颈动脉管内成形的潜力，因而将成为颈动脉内膜切除术的一种替代方法。

4．其他危险因素的消除与治疗

（1）肥胖　限制热量或增加体力活动。

（2）钠盐和钾盐的摄入　西方人因减少摄盐而使卒中发病率降低 26%，缺血性心脏病发病率降低 15%。每日食盐摄入量应以不超过 5g 为宜。摄钾量增加 10mmol，可使卒中相关性死亡率降低 40%。

（3）糖尿病　合理饮食、适当运动和药物治疗（包括控制并发症）。

（4）防治高血脂症　饮食调节是首选方法。如血脂仍不正常，可应用调脂药。新近 Meta 分析发现 HMG-CoA 还原酶抑制剂-他汀类（statins）降脂药较长期口服可降低约 30%脑血管病的发生。其预防机制除与其能明显降低血清胆固醇水平外，还与其具有显著的抗炎作用、降低 C 反应蛋白水平有关。常用药物及剂量为：洛伐他汀 20mg/d，最大剂量 80mg/d；普伐他汀 20mg/d，最大剂量 40mg/d；辛伐他汀 10mg/d，最大剂量 40mg/d；阿伐他汀 10mg/d，最大剂量 80mg/d。

（5）慎用高雌激素避孕药。

（6）无症状性颈动脉杂音

1）一般性处理　颈动脉狭窄的主要原因是动脉粥样硬化，因此针对动脉粥样硬化或颈动脉狭窄的干预措施有：①控制高血压；②降低低密度脂蛋白；③其他：包括不吸烟，加强体育锻炼，避免肥胖等。

2）抗血小板聚集药物对卒中的预防作用　服用阿司匹林疗效确切。噻氯吡啶预防卒中疗效显著，用于服用阿司匹林失败的病人。

3）有症状者，首先内科药物防治。也可考虑颈动脉内膜剥离术或颈动脉支架血管内成形术治疗。

(7) 戒烟酒 提倡戒酒或避免大量饮酒应作为卒中的预防措施之一。

(8) 降低同型半胱氨酸水平 服用叶酸 2.5mg/d、维生素 B_6 25mg/d 与维生素 B_{12}400 μg/d可预防卒中。因血浆同型半胱氨酸水平升高是脑血管病的独立危险因素。三药联合应用降低同型半胱氨酸水平。

(三) 卒中的三级预防

1. 早期诊断、及时合理治疗 使民众认识卒中，强调卒中是急症，应在发病后 3~6 小时就诊，合理的治疗将大大降低卒中致残率、致死率。

2. 早期康复 早期康复能明显降低卒中致残率。目前大多数学者主张生命体征稳定48 小时后即开始康复。卒中的康复包括偏瘫、失语、心理和记忆等的康复。

3. 预防脑卒中的复发

(1) 脑梗死再发的预防 ①积极控制各种危险因素；②阿司匹林或噻氯吡啶长期服用；③心源性脑栓塞患者应长期口服华法令等抗凝药物治疗；④对于严重颈内动脉狭窄患者可行颈内动脉内膜剥脱术或颈动脉支架血管内成形术。

(2) 脑出血再发的预防 ①积极控制各种危险因素；②合理的血压管理，终生规律服用降压药极为重要；③避免一切可能的诱发因素。

(3) 蛛网膜下腔出血再发的预防 ①最根本的预防措施是早期、超早期的动脉瘤手术；②避免一切可能的诱发因素。

二、抗凝防治栓塞性卒中

(一) 适应证

65 岁以上心房颤动 (AF) 及 60 岁以下有下述任何危险因素者，如 TIA 或卒中、高血压、心衰、糖尿病、冠心病、二尖瓣狭窄、人工心脏瓣膜、甲亢者均应长期口服抗凝剂 (INR 2~3)。75 岁以上有卒中高危因素者，应予抗凝治疗。

(二) 抗凝预防卒中的效果

国外 AF 抗凝试验结果，华法令治疗组卒中危险度降低 68%，优于阿司匹林。

(三) 抗凝治疗的合理强度

国际规格化比值 (INR) 合理强度为 2~3。多数出血 >5.0。

(四) 出血并发症

轻度出血随年龄增长稍有升高，重症出血与年龄无明显相关性，年龄不是抗凝出血的重要危险因素，抗凝强度才是出血的有力预示指标。颅内出血是抗凝治疗最重要的并发症。常规抗凝 (INR 2~4.5) 可增加颅内出血 7~10 倍，对 >60 岁病人作常规抗凝治疗，年颅内出血为 0.3%~1%，其与抗凝强度、年龄和高血压相关。

(五) 常用抗凝药物的剂量

口服抗凝剂华法令、新抗凝片、双香豆素、新双香豆素的开始剂量分别为 4~6mg、8mg、100~300mg 和 300~600mg，一般每日维持量分别为 2~4mg、1~2mg、25~75mg 和 150~300mg。

三、血小板抑制剂

(一) 阿司匹林 (ASA)

1. ASA 作用机制

（1）抗血栓形成　ASA 能使环氧化酶乙酰化，使之失活，对 PGI_2 和 TXA_2 的合成均有抑制作用，但目前大部分研究表明 ASA 对 TXA_2 的抑制更敏感，这样 ASA 可以调节 TXA_2/PGI_2 比值，抑制血小板聚集，延长出血时间，达到抗血栓作用（李义召等，1993）。

（2）降低 C 反应蛋白水平　血清 C 反应蛋白升高预示心肌梗死（MI）、卒中危险度增加。ASA 可降低 C 反应蛋白水平，从而降低 MI 及卒中危险度。

2. ASA 临床应用效果　抗血小板治疗协作组统计了 145 个研究中心 20 000 例症状性动脉硬化病变的高危人群，服用阿司匹林后的预防效果，与安慰剂比较，阿司匹林可降低非致命或致命血管事件发生率 27%，降低心血管死亡率 18%，不同剂量阿司匹林（小剂量 160mg/d 以下，中剂量 160～325mg/d，大剂量 500～1 500mg/d）的预防作用相同。国内多中心随访 1～5 年（平均 29.4 个月）的结果表明：ASA（50mg/d）组卒中与死亡发生率（15.3%）明显低于对照组（24.4%），ASA 组卒中与死亡危险性较对照组降低 37%。ASA 组卒中、血管性死亡及心梗率（22.3%）显著低于对照组（35.4%），ASA 组卒中、血管性死亡及心梗危险性较对照组降低 36%（李义召等，1997）。

阿司匹林用于防治缺血性脑血管病已受到全球性普遍推崇，有统计阿司匹林能使血管性疾病减少 20%～25%。其临床疗效主要表现在以下几个方面：减少 TIAs、RIND 和完全性卒中的发生率；改善完全性卒中的病程；降低卒中病人的病死率；减轻卒中的严重程度。

3. ASA 的毒副作用

（1）胃肠反应　ASA 对胃肠道有刺激作用，900～1 300mg/d 可引起烧心、恶心，发生率为 40%～60%。ASA 300mg/d 时上述症状发生率为 31%。ASA75mg/d 时 胃肠反应发生率为 4%～13%。国内多中心临床研究报道 ASA50mg/d 胃肠反应发生率为 9.9%（李义召等　1997）。

（2）出血　ASA 引发颅内出血或出血性卒中的几率仅 0.3%，且与剂量无关。胃肠出血发生率较高（300mg/d 和 1 300mg/d 时胃肠出血发生率分别为 3% 和 5%），即使 < 100mg/d，仍可引起胃肠出血。meta 分析表明，ASA 的效益与其引发出血危险度之比为 11∶3。ASA 50mg/d 时出血发生率为 5.8%，脑出血为 0.7%，与对照组（0.7%）无差异性（李义召等　1997）。

4. ASA 抵抗　使用某一剂量 ASA 后，血小板聚集未被抑制或需增加 ASA 剂量才被抑制，这一现象称为 ASA 抵抗（ASA 失败）。ASA 抵抗的克服可采用：增加阿司匹林剂量；改用噻氯匹定或氯吡格雷等其他抗血小板药；加用噻氯吡定或双嘧达莫等其他抗血小板药物；改用华法令等抗凝剂。

5. ASA 的适宜剂量　ASA 的适宜剂量争论不休。目前可参照全世界使用 ASA 的情况：45%～61% 用量为 300mg/d～285mg/d，35%～51% 低于此剂量范围，4% 高于此剂量范围。国内常用量为 50mg/d（李义召等　1997）。值得注意的是，出现 ASA 抵抗（ASA 失败），部分病人应增加 ASA 用量，不能一成不变地使用一种剂量。

6. 不主张 ASA 作为一级预防用药　对 30 000 低危人群用 ASA 的试验结果显示：非但没有减少非致死性卒中发病率，反而伴有一个无显著统计学意义的发病率增高。故不主张把阿司匹林作为一级预防药。

7. 长疗程治疗 最佳疗程尚不明确。大部分学者建议对已有动脉粥样硬化迹象的病人，如无过敏或严重胃肠反应，可终身治疗。

8. ASA与其他抗血小板药物的联合应用与对照研究

(1) ASA与苯磺唑酮（SUL） ASA或ASA加SUL可显著降低卒中和死亡发生。

(2) ASA与潘生丁（DA） 大剂量ASA或ASA加DA抗血小板无显著差异，Acheson等对25个抗血小板治疗的随机试验发现不同的抗血小板治疗（如ASA或ASA加DA等）效果无明显差异。但小剂量ASA 50mg/d与DA 225mg/d抗血小板有协同作用。2期欧洲卒中预防研究发现：阿司匹林50mg/d、潘生丁225mg/d或阿司匹林50mg/d联合潘生丁225mg/d使卒中危险分别降低18%、16%和37%。新近Meta分析，二者联合比单独应用阿司匹林使非致命性卒中危险降低23%。现在欧美许多国家都在应用潘生丁与阿司匹林的联合制剂。目前我国急待推广这一疗法。

(3) ASA与血栓烷素A_2合成酶（TXA_2）抑制剂 TXA_2合成酶抑制剂能选择地抑制TXA_2合成酶，使TXA_2合成受阻，而不影响PGI_2合成酶且可增加PGI_2合成，故TXA_2合成酶抑制剂似为最理想的抗血小板药物。但从另一方面看，当TXA_2合成受阻后，环氧化酶的产物（如PGH_2、PGE_2、PGE_1等）的蓄积，反致血小板聚集增高。

ASA与TXA_2合成酶抑制剂联合应用，使两种药物的作用得到相互补充，既使TXA_2受到最大程度的控制，又使PGI_2不受影响，且同时又减少了许多中间产物的蓄积，以达到最佳疗效。此方案理论上为最佳联合方案，但临床还未大量应用。

(4) ASA与噻氯匹啶 ASA与噻氯匹啶及其联合治疗缺血性脑血管病的疗效研究表明ASA与噻氯匹啶联合应用是一强有力抗血小板治疗方案。但出血发生率可能较高。

（二）噻氯匹啶

1. 噻氯匹啶防治卒中的机制

(1) 抗血小板聚集 其抑制的血小板活性是不可逆的。抗血小板聚集作用可能通过以下途径实现：①激活腺苷酸环化酶，增加血小板内cAMP浓度，抑制ADP诱导的血小板聚集；②抑制血小板膜上糖蛋白Ⅱb－Ⅲa与纤维蛋白原的结合；③增强前列环素（PGI_2）抗血小板聚集作用；④明显降低血小板内钙离子浓度，使血小板聚集活性明显降低。

(2) 降低血小板依赖的中性粒细胞的活化，并能明显增加红细胞膜的稳定性 白细胞（主要为中性白细胞）和红细胞能黏附血小板，并通过多种机制参与血小板聚集，对血小板聚集有明显增强作用，故噻氯匹啶对红细胞和白细胞的作用可能是其防治卒中发生的重要机制之一。

(3) 降低血浆纤维蛋白原水平和血黏滞性。

2. 噻氯匹啶预防缺血性卒中的疗效 噻氯匹啶500mg/d可使卒中、心肌梗死或血管性死亡相对危险下降23.3%，且无性别差异。噻氯匹啶预防缺血性卒中疗效明显优于ASA。噻氯匹啶对于女性病人、服ASA或抗凝治疗不理想者、椎－基底动脉系统缺血、高血压、糖尿病和无严重颈动脉狭窄的病人，显示较好的疗效。国内多中心临床研究表明噻氯匹啶250mg/d预防缺血性卒中疗效明显优于阿司匹林50mg/d，但其副作用发生率与ASA无显著差异性，故推荐TIC可作为预防缺血性卒中的一线药物（李义召等 2000）。

3. 副作用 噻氯匹啶500mg/d副作用总发生率为54%，严重副作用发生率为8.2%，与ASA相比，两者副作用发生率无显著差异。噻氯匹啶250mg/d长期口服副作用发生率

为6.9%，最常见的副作用为消化道症状，其次为出血，粒细胞减少发生率为0.4%，与阿司匹林组（50mg/d）无显著差异。主要副作用有如下几个方面：①白细胞减少，这是其较严重的副作用，其发生率为2.4%，严重病例占0.8%。所有病例于停药后，白细胞可恢复，严重病例白细胞绝对数值恢复至大于等于1 200/mm^3，平均需13天。由于这一副作用常发生于开始治疗的3个月内，故应用噻氯匹啶治疗的前3个月，需每两周检查白细胞计数一次，若白细胞绝对数值降至小于1 000/mm^{3}时，应停用；②胃肠道反应，这是噻氯匹啶最常见的副作用，临床上表现为腹泻、恶心、上腹部不适等。如果饭后立即服用，这些副作用可明显减轻，但仍有5%的病人因反应严重（主要是腹泻）而致停药；③皮疹，服药病人约12.6%出现皮肤反应，表现为斑丘疹和荨麻疹，约3%的病人因皮疹严重而致停药；④出血，长期服用时，轻微出血并发症5%～8%，严重者小于1%；⑤总胆固醇水平升高，长期口服致总胆固醇水平升高的发生率为9%。

（三）氯吡格雷

氯吡格雷的化学结构与噻氯匹啶相似。氯吡格雷通过选择性不可逆地和血小板ADP受体结合，抗血小板聚集防止血栓形成和减轻动脉粥样硬化。氯吡格雷75mg/d与噻氯匹啶500mg/d临床疗效相同。氯吡格雷与中等剂量阿司匹林（500mg/d）安全性相同。因其无血液方面的副作用，故比噻氯匹啶更安全。欧美国家已开始临床应用氯吡格雷，并有逐步取代噻氯匹啶的趋势，其副作用有皮疹（4%）、腹泻（6%）、消化不良（5%）及消化道出血（2%）等。

（李义召）

参考文献

1. 李义召，李大年．噻氯匹啶预防缺血性卒中研究进展．中华神经精神科杂志，1994，27:120
2. 李义召，李大年．阿司匹林与其他抗血小板药物在缺血性脑血管病防治中的联合应用与对照研究．中风与神经疾病杂志，1992，9:253
3. 李义召，李大年，朱媛媛，等．阿司匹林防治缺血性脑血管病——有关检验结果意义的评估．中华神经精神科杂志，1995，28:77
4. 李义召，李大年，苑仁毅，等．小剂量阿司匹林预防缺血性脑血管病的长期随访研究．临床神经病学杂志，1997，10:142
5. 李义召，李大年．阿司匹林对脑动脉硬化症和脑梗塞恢复期患者血小板聚集和前列环素及血栓烷素A2合成的影响．临床神经病学杂志，1993，6:14
6. 李义召，李大年，王磊，等．噻氯匹啶与阿司匹林预防缺血性脑卒中前瞻性随机对照研究．临床神经病学杂志，2000，13:146
7. 朱济修，刘上云．阿司匹林防治缺血性卒中的现状．国外医学·脑血管疾病分册，1998，6:217
8. 朱济修，刘上云．心房颤动引发缺血性卒中的防治．国外医学·脑血管疾病分册，1999，7:288
9. Quinlivan EP, McPartlin J, McNulty H, et al. Importance of both folic acid and vitamin B12 in reduction of risk of vascular disease. Lancet, 2002; 359:227
10. McCabe DJH, Brown MM. Prevention of ischemic stroke – antiplatelets. Br Med Bul, 2000, 56:510
11. Albert MA, Danielson E, Rifai N, et al. Effect of statin therapy on C – reactive protein levels. JAMA, 2001, 286:64
12. Callaban A. Cerebrovascular disease and statins: a potential addition to the therapeutic armamentarium for stroke

prevention. Am J Cardiol, 2001, 88 (suppl) :33J-37J

13. Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al. European Stroke Prevention Study 2: Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. J Neurol Sci, 1996, 143: 1

14. Diener HC. Antiplatelet drugs in secondary prevention of stroke. Int. J Clin Pract, 1998, 52: 91

第十六章　中枢神经系统感染

第一节　急性化脓性脑膜炎

急性化脓性脑膜炎（acute purulent meningitis）又称软脑膜炎（leptomeningitis），是化脓性细菌所致的软脑膜、蛛网膜、脑脊液及脑室的急性炎症反应，脑及脊髓表面可轻度受累，常与化脓性脑炎或脑脓肿同时存在。化脓性脑膜炎是一种严重的颅内感染，尽管抗生素的研制已经有了很大进步，但至今急性化脓性脑膜炎的病死率和病残率仍然较高。

一、病因和发病机制

化脓性脑膜炎最常见的致病菌是脑膜炎双球菌、肺炎球菌和流感嗜血杆菌B型，这三种细菌引起的脑膜炎占化脓性脑膜炎的80%以上，其次为金黄色葡萄球菌、链球菌、大肠杆菌、变形杆菌、厌氧杆菌、沙门菌、绿脓杆菌等。化脓性脑膜炎常见病原菌种类与患者的年龄及发病季节有关。脑膜炎双球菌所致的流脑好发于儿童，但成人亦可发病；肺炎球菌脑膜炎好发于老年人，也可见于婴幼儿；流感杆菌脑膜炎好发于6岁以下婴幼儿；大肠杆菌、B组链球菌是新生儿脑膜炎最常见的致病菌；金黄色葡萄球菌或绿脓杆菌脑膜炎往往继发于腰椎穿刺、脑室引流及神经外科手术后。据报道60年代后医院内脑膜炎的相对发生率在增加，Durand等报道住院治疗的493例亚急性细菌性脑膜炎中，197例次（40%）为医院感染。医院中枢神经系统感染率的增加，使细菌性脑膜炎流行病学发生了显著的变化。

最常见的三种脑膜炎致病菌来源于鼻咽部，其能否在宿主组织中生存取决于是否有抗吞噬夹膜或表面抗原。但对携带者多次检查表明，脑膜感染不可能全部由鼻咽部菌群引起。最常见的途径是菌血症引起脑膜炎。一旦发生了菌血症，肺炎球菌、流感嗜血杆菌和脑膜炎双球菌最易引起脑膜炎，然而这些微生物是通过脉络丛还是通过脑膜血管侵入脑脊液尚不十分清楚。推测细菌进入蛛网膜下腔与外伤、循环内毒素或脑膜本身存在病毒感染破坏了血-脑脊液屏障有关。除血型感染外，细菌可通过下列途径直接感染脑膜，如先天性神经外胚层缺陷、颅骨切开部位、中耳和副鼻窦疾病、颅骨骨折、外伤引起的硬脑膜撕裂等。脑脓肿偶尔破溃进入蛛网膜下腔或脑室，从而侵犯脑膜。从脑脊液中分离出厌氧链球菌、类杆菌、葡萄球菌及混合菌群，常可提示脑膜炎与脑脓肿破溃有关。较少数病例是医源性感染，由神经外科手术所致，极少数病例由中枢神经系统侵袭性诊疗操作引起。

细菌进入蛛网膜下腔后，菌壁的抗原物质及某些介导炎性反应的细胞因子刺激血管内皮细胞黏附并促使中性白细胞进入中枢神经系统而触发炎性过程。炎性过程产生大量脓性渗出物充满蛛网膜下腔，脑脚间池和视交叉池等。脑室内渗出物可使中脑水管、第四脑室外侧孔堵塞或蛛网膜出现炎性黏连，影响脑脊液循环吸收而导致脑积水。脑底部的炎症可累及多组脑神经。中枢神经系统中体液因子及吞噬细胞的不足，病原体迅速分裂繁殖，并

释放出细胞壁或膜的成分，导致脑膜炎的迅速演变并损伤血管内皮细胞，血脑屏障通透性因而增加产生血管性水肿。大量中性粒细胞进入蛛网膜下腔释放出的毒性物质可引起脑细胞毒性水肿。脑水肿和脓性渗出物使皮层静脉及某些脑膜动脉损害。皮质静脉血栓能引起出血性皮质梗死，如合并上矢状窦血栓形成，梗死区广泛且严重，如未及时治疗或治疗不足，可继发脑脓肿。桥静脉的梗死可引起硬膜下积液，细菌直接侵犯该腔可引起积脓。脑水肿影响脑血液循环，皮质静脉血流障碍及动、静脉炎引起的局灶性脑缺血又加重脑水肿，严重时可形成脑疝而危及生命。

二、病　理

各种致病菌引起的急性化脓性脑膜炎的基本病理改变是软脑膜炎、脑膜血管充血和炎性细胞浸润。早期软脑膜及大脑浅表血管充血、扩张，中性粒细胞即进入蛛网膜下腔。蛛网膜下腔充满脓性分泌物，内含大量细菌使脑脊液变混。脓性渗出物覆盖于脑表面，常沉积于脑沟及脑基底部脑池等处，亦可见于脑室内。脓液的颜色可因致病菌而异。随着炎症的扩展，浅表软脑膜和室管膜均因纤维蛋白渗出物覆盖而呈颗粒状。病程后期则因脑室内渗出物可使中脑水管、第四脑室外孔堵塞或蛛网膜出现炎性黏连，引起脑脊液循环及吸收障碍，导致交通性或非交通性脑积水。儿童病例常出现硬膜下积液、积脓。据 Snedeker 及同事的报道，18 个月以下患脑膜炎的婴儿约有 40% 发生硬膜下积液。偶可见静脉窦血栓形成。脑静脉或脑动脉内膜炎可致脑软化、梗死。镜检可见脑膜有炎性细胞浸润，早期以中性粒细胞为主，许多含有被吞噬的细菌，组织细胞数目增多，同时有纤维蛋白原和其他血浆蛋白渗出，后期则以淋巴细胞、浆细胞为主，纤维母细胞明显增多，导致蛛网膜纤维化和渗出物被局限包裹。室管膜及脉络膜亦常有炎性细胞浸润，血管充血，有血栓形成。脑实质中偶有小脓肿存在。

三、临床表现

多呈暴发性或急性起病。成人与儿童急性期常表现为发热、剧烈头痛、呕吐、全身抽搐、意识障碍或颈项强直等。病前可有上呼吸道感染史。新生儿与婴儿常有高热、易激惹、嗜睡、呼吸困难、黄疸等，进而可有抽搐、角弓反张及呼吸暂停等，而神经系统表现甚少。新生儿病前可有早产、产伤或产前母亲感染史。体检早期可出现脑膜刺激征，如颈项发硬，Kernig 征阳性、Brudzinski 征阳性。但婴幼儿颈强直常不明显，常表现为前囟饱满，角弓反张。肺炎球菌和流感嗜血杆菌感染可在早期出现局部脑体征，表现为持续性脑局部损害和难以控制的痫性发作。病程稍晚可有脑神经障碍，以眼球运动障碍多见，在肺炎球菌脑膜炎的患者中发生率最高。另外可有意识障碍及眼底水肿，由于颅内压增高有时可致脑疝形成。在脑膜炎流行期间，如病程进展快，起病时伴有皮肤黏膜瘀点或瘀斑，并迅速扩大，且发生休克，应考虑脑膜炎球菌脑膜炎。化脓性脑膜炎在病程中可发生多种颅内并发症，如硬膜下积液，多见于 2 岁以下婴儿。Snedeker 等报道，年龄小，病程进展快，脑脊液中白细胞计数低而蛋白迅速升高都与积液形成有关。硬膜下积脓常见于青年、成年人，通常伴鼻窦炎或耳源性感染，患者常有发热、痫性发作、局限性神经体征。脑积水、脑脓肿、静脉窦血栓形成和脑梗死较为少见。同时还可出现全身性并发症，如 DIC，细菌性心内膜炎，肺炎及化脓性关节炎等。

实验室检查：急性期周围血象白细胞（WBC）计数明显增高，以中性粒细胞为主，可出现不成熟细胞。脑脊液（CSF）压力增高，外观浑浊、脓样，WBC 计数在 1 000～10 000/mm^3，少数病例更高，以中性粒细胞为主，可占白细胞总数的 90%以上。有时脓细胞集积呈块状物，此时涂片及致病菌培养多呈阳性。偶有首次腰穿正常，数小时后复查变为脓性。蛋白升高，可达 1g/L 以上。糖含量降低，可低于 0.5mmol/L 以下。氯化物含量亦降低。

影像学检查：化脓性脑膜炎患者胸片特别重要，可发现肺炎病灶或脓肿。颅脑和鼻窦平片可发现颅骨骨髓炎，副鼻窦炎、乳突炎，但以上病变的 CT 检查更清楚。病变早期 CT 或颅脑 MRI 检查可正常，有神经系统并发症时可见脑室扩大、脑沟变窄、脑肿胀、脑移位等异常表现。并可发现室管膜炎、硬膜下积液及局限性脑脓肿。增强 MR 扫描对诊断脑膜炎比增强 CT 扫描敏感。增强 MR 扫描时能显示脑膜渗出和皮层反应。采取合适的技术条件，能显示静脉闭塞和相应部位的梗死。

四、诊断及鉴别诊断

根据暴发性或急性起病的发热、头痛、脑膜刺激征、脑脊液中以分叶核粒细胞增多为主的炎症变化，即应考虑本症。对于新生儿和婴幼儿有发热伴有原因不明的呕吐、精神萎靡、惊厥、囟门饱满及头痛等化脓性脑膜炎可疑症状时，即使无神经系统客观指证也应尽早腰穿，有时甚至需要反复多次脑脊液检查以明确诊断。但本病的确切诊断，应有病原学依据。除作脑脊液细菌涂片外，应常规进行脑脊液细菌培养。近年来细菌抗原测定技术有了迅速发展，其敏感性特异性均高，且不受应用抗生素治疗的影响，其阳性率远较目前国内细菌培养的阳性率高，方法简便、快捷，故目前作为早期快速的诊断手段。常用的方法有聚合酶链反应（PCR）、对流免疫电泳法（CIE）、乳胶凝集试验（LPA）、酶联免疫吸附试验（ELISA）、放射免疫法（RIA）等。另外，脑脊液中乳酸（LA）及乳酸脱氢酶（LDH）的增高可与病毒性脑膜炎鉴别，二者的持续增高，预示疗效差或有并发症出现。应鉴别的疾病有：病毒性脑膜炎、结核性脑膜炎、真菌性脑膜炎及螺旋体脑膜炎等。

五、治疗及预后

化脓性脑膜炎是内科急症。治疗首先应在维持血压、纠正休克基础上根据年龄、季节特点针对性地选择易透过血脑屏障的有效抗生素，然后根据细菌培养和药敏实验结果调整抗菌药物。过去几十年青霉素对常见的三种化脓性脑膜炎致病菌普遍具有活性，但近年来这些细菌对青霉素的敏感性降低，特别是流感杆菌，能产生对氨苄青霉素和青霉素耐药的β-内酰胺酶。许多文献报道分离出的肺炎球菌和脑膜炎双球菌菌株对青霉素也存在相对或高度耐药。幸运的是三代头孢对这些致病菌所致的化脓性脑膜炎均有明显效果。然而某些高度耐药菌株头孢菌素治疗亦无效，需应用万古霉素。在儿童与成人，三代头孢是治疗三种常见的化脓性脑膜炎的首选药物。其中头孢三嗪、头孢噻肟和头孢呋肟效果较好。对怀疑有利斯特菌脑膜炎的患者，加用氨苄青霉素，对青霉素严重过敏和先前已用过头孢菌素者，选择氯霉素较为合适。对于新生儿，其致病菌可能为无乳链球菌、大肠杆菌和单核细胞增多性利斯特菌，首选氨苄青霉素加头孢三嗪或头孢噻肟，也可以氨苄青霉素加氨基糖甙类抗生素，但要警惕听力或前庭功能受到损害。对于那些免疫功能受损、神经外科手

术后、脑室引流或严重颅脑外伤引发的脑膜炎病例，由于葡萄球菌或革兰阴性杆菌，特别是绿脓杆菌，致病的可能性很大，应使用头孢他定和万古霉素。药物剂量见表 16-1。

表 16-1 常用抗菌药物剂量

抗生素	成人（每日总量）	小儿（每日总量）	用药间隔（h）
头孢三嗪	4g	100～200mg/kg	12
头孢噻肟	8～12g	200mg/kg	6～8
头孢呋肟	2～3g	200～400mg/kg	8
头孢他啶	6g	50～100mg/kg	8
青霉素	2000万U	30万U/kg	6
氨苄青霉素	8～12g	100mg/kg	6～8
氯霉素	4～6g	50～100mg/kg	6
万古霉素	2～3g	40～60mg/kg	6～8
庆大霉素	3～5mg/kg	3～5mg/kg	8
丁胺卡那霉素	15mg/kg	15mg/kg	12

上述药物一般均采用静脉给药途径，以期有较高的血药浓度和脑脊液药物浓度。使用抗生素药物的时间一般为 10～14 天。无并发症者早期给予适当治疗，可在 1 至数天内清除脑脊液中的病原菌，有并发症者相应延长。在应用抗生素的同时，对于儿童患者应加用地塞米松 0.6mg/（kg·d），静脉滴注，连用 3～5 天，可以减少儿童的听力受损及其他神经系统后遗症的发生率。我们认为对于暴发性感染的成人患者，如伴有颅内高压、严重菌血症及急性肾上腺功能不全，也应使用皮质类固醇激素。地塞米松 10～20mg/d，静脉滴注，连用 3～5 天。对于发病初期，有颅内压增高伴严重脑肿胀者，应用 20% 甘露醇静脉快速滴注及速尿静脉推注。出现痫性发作者应给予抗惊厥药物。儿童应注意避免低钠血症和水中毒，此乃导致脑水肿的诱因。未经治疗的化脓性脑膜炎通常是致命的。早期高效广谱抗生素的应用使其预后大为改观。新生儿化脑的病死率从 70 年代的 50% 降至 10% 以下，但重症患者或诊治过晚者，其病死率及致残率仍高。

（麻 琳）

临床病理讨论

病例 1

病历摘要 女性，6 个月。因发烧、呕吐 4 天，昏迷 1 天入院。患者于入院前 4 天开始发烧，伴频繁呕吐，呕吐为喷射性。精神不振，嗜睡与哭闹交替。1 天前开始抽搐发作，几乎没有停止，且呼吸不规则，时有呼吸暂停，后逐渐昏迷。在当地医院腰椎穿刺，发现脑脊液混浊，脓细胞（＋＋＋＋）。腰穿后 2 小时转来我院。入院检查：体温 38.6℃，脉搏 200 次/min，血压 80/50mmHg。囟门凸起，口唇紫绀，瞳孔左＞右，眼球固定，光反射消失。呼吸音粗糙，背部可听到水泡音，心音迟钝。肝肋下 5 厘米，脾米触及。入院后经抗生素及脱水剂等药物抢救 6 小时无效死亡。临床诊断：①急性化脓性脑膜炎；②脑疝；③支气管肺炎。

病理检查　死后14小时进行尸检。

脑：软脑膜血管高度扩张充血，蛛网膜下腔有灰黄色脓性渗出物，脑沟及脑回模糊不清，渗出物在脑底部集聚较多。未见脑疝。显微镜检查：蛛网膜下腔增宽，内有大量中性多核白细胞及少数淋巴细胞及单核细胞。软脑膜血管扩张充血。脑实质未见明显病变（图16-1）。

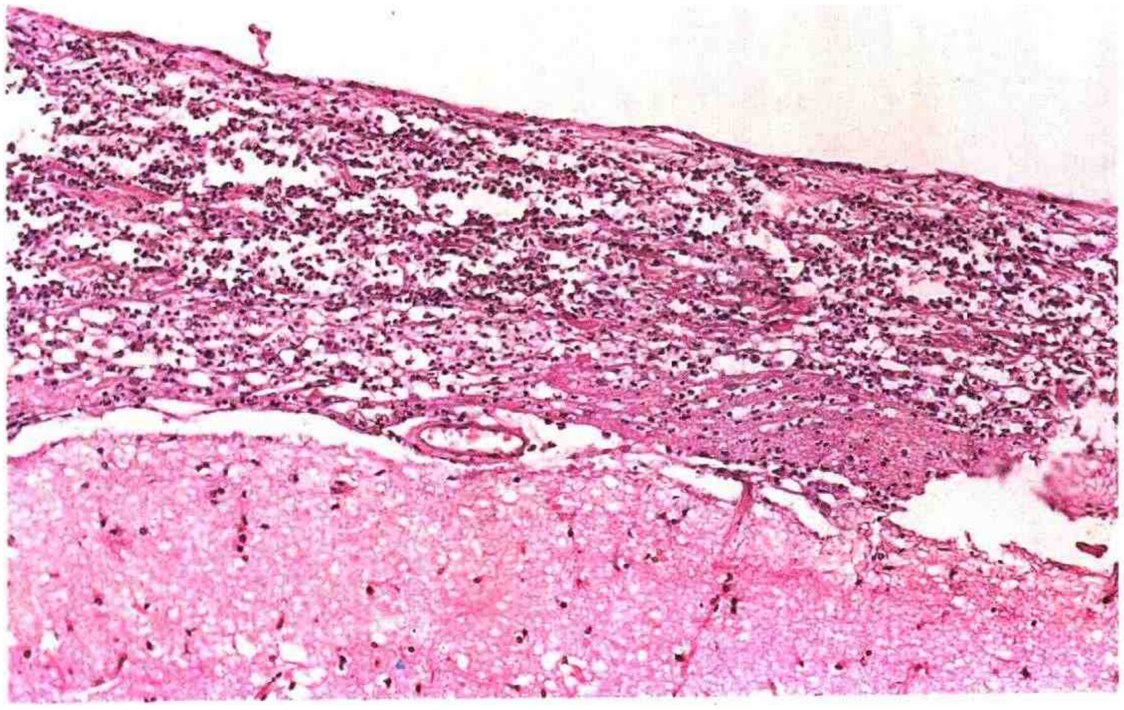


图16-1　蛛网膜下腔增宽，内有大量中性多核细胞及少数淋巴及单核细胞浸润　HE×100

肺：双肺表面有散在多数出血点，质较实，切面流出较多的血性液体。镜下：肺泡腔内含有染淡红色水肿液，肺组织呈出血。肺泡壁增厚，有少数中性多核白细胞浸润，肺间质血管扩张充血。支气管无明显病变。

肾：肉眼无明显改变。镜下：肾小球毛细血管丛内有多数透明血栓形成。肾间质血管充血，肾小管上皮细胞变性，有的肾小管基底膜呈纤维素样坏死。两侧肾脏病变相似。

病理诊断　①化脓性脑膜炎；②肺出血水肿；③肾小球毛细血管丛微血栓形成(DIC)。

讨论　本病例根据临床表现及尸检结果，为典型的急性化脓性脑膜炎。但肺部改变（肺出血和水肿）及肾脏改变（肾小球毛细血管丛广泛微血栓形成）符合弥漫性毛细血管内凝血（DIC)。其发病机制系由于化脓性脑膜炎多数为脑膜炎双球菌引起，脑膜炎双球菌产生的内毒素，可激活凝血因子，损害血管内皮细胞，内皮细胞脱落后可有血小板及纤维素沉积在裸露的胶原纤维处，凝集形成微血栓，导致DIC发生。

化脓性脑膜炎由于抗生素等药物的应用，死亡率已明显下降。但本例患者由于年幼，未能得到及时治疗，又并发DIC，并且由于微血栓的形成，阻塞了微循环的通路，使回心血流量减少，导致微循环动脉灌流不足和血压下降，发生休克致死。患者除有典型的颅内压增高症状外，尚有呼吸困难、紫绀等缺氧症状，是由于肺水肿及出血引起，也是肺DIC的症状之一，这些变化往往易被忽略，值得临床医师警惕。

（本病例尸检资料由山东大学医学院病理解剖学教研组刘景琴教授提供并撰写）

病例 2

病历摘要 男性，13 岁。患者于 5 个月前无明显诱因出现发热，体温达 39℃左右，持续 7 天，经治疗后热退（用药及治疗过程不详）。此后经常出现头痛，以前额及枕部为主，头痛时伴恶心及呕吐。近 10 天来，患者出现右面部麻木，头痛加剧，除伴恶心呕吐外尚有抽搐发作。抽搐发作时头后仰，四肢挺直，每次持续数分钟至十余分钟伴以意识丧失。1 小时前，患者再次出现发作，历时数分钟停止。但此后 1 小时，其家人发现患者无呼吸、四肢发凉，立即送来我院急症室。

患者于 3 个月又 7 天前在某县医院行腰穿检查 CSF 结果为：WBC 100×10^6/L，潘氏试验（+），糖 2.3mmol/L，氯化物未检。曾按"化脓性脑膜炎"短期治疗（用药及治疗过程不详）。患者自 1 年前患右侧中耳炎，一直流脓不愈。

急症室查体：意识丧失，无呼吸及心跳，双侧瞳孔约 0.4cm，光反应消失，右眼底视神经盘边缘消失，静脉充盈，有白色渗出物；左眼底未能窥入。四肢皆凉，心跳及呼吸停止。当即给予心内注射 3 联呼吸心脏兴奋剂，胸外心脏按摩及人工辅助呼吸，抢救半小时无效死亡。

病理检查 死后 3 小时尸检。

大体观察：硬膜及上矢状窦未见异常。左颞、顶叶较对侧肿胀，两侧大脑表面血管充盈，脑回稍增宽，脑沟变窄。脑底部蛛网膜稍增厚及混浊。脑底血管未见异常。右侧小脑半球显著膨隆，较对侧增大，背后部膨隆越达中线约 1cm。右半球背上部中央有一约 1.5cm×1.5cm 区域呈淡绿色。右侧脑桥小脑角因小脑明显膨隆并向脑桥腹侧偏移，致使该侧脑桥小脑角消失。延髓无明显移位，双侧小脑扁桃体有与枕大孔相对应的压痕，以右侧为重，扁桃体外凸呈半球状。脊髓及部分神经根肿胀。

固定后切面所见：水平切开小脑，见右侧小脑半球背部及腹侧灰白质交界区各有一脓肿被切开。背侧者直径 2.5cm×2.5cm，腹侧者 1.5cm×1cm，两者相隔 1cm，其间尚有一 0.6cm×0.3cm 小脓肿。脓肿周围界限清楚，有包膜，脓液呈黄绿色，未见破溃。第四脑室受压，变狭窄。左侧小脑半球未见明显异常。大脑做常规冠状切面观察，见双侧脑室、第三脑室显著扩大，余未见明显异常。脑干横贯切开，见中脑水管显著扩大，横径 1.1cm。显微镜检察（HE、Nissl、Weil、Masson、VG、PTAH 染色）：脓肿壁内侧为大量格子细胞聚集，伴有少量浆细胞及淋巴细胞，其稍外侧则为大量浆细胞、少量淋巴细胞、大单核细胞、成纤维细胞（胞体及胞核均细长，其长轴与脓肿壁平行，HE 染色胞浆呈伊红色，Masson 染色略呈绿色，PTAH 染黑色）及少数毛细血管。越向外面成纤维细胞越多，并形成一平行排列包绕脓腔的胶原纤维（HE、VG、染色呈红色，Masson 染色为绿色，PTAH 染桔红色）。胶原纤维层靠外侧为薄层的胶原纤维与胶质纤维相间排列，以胶质纤维为主（HE、Masson 红染，PTAH 染蓝黑色）。与脓肿紧邻的小脑组织水肿明显，结构紊乱，普肯野细胞明显减少，几至消失，可见浆细胞及淋巴细胞浸润，有大量聚集的格子细胞，并有星形细胞增生，后者少数为肥大性星形细胞。距脓肿稍远的小脑组织水肿。左右额、顶、枕叶及脑干、脊髓均有明显水肿。丘脑近脑室处水肿尤明显。室管膜表面不整齐，有细胞脱落，偶见室管膜细胞内陷，为假管腔形成，另可见室管膜细胞表面胶质结节形成，室管膜下灰质可见多数肥大性星形细胞，并偶见双核星形细胞，以中脑水管及第四脑室上部多见。大脑半球、小脑、脑干及脊髓蛛网膜增厚，其中查见血管增生、充血、少

量炎细胞浸润。蛛网膜增厚以小脑、脑干、颈脊髓者最明显，炎细胞浸润则以小脑、颈脊髓蛛网膜为最明显，颈段脊髓硬膜亦有少量炎细胞浸润（图 16-2～5）。



图 16-2　右小脑半球背部及腹侧灰白质交界区各有一个脓肿，其周围界限清晰，有包膜

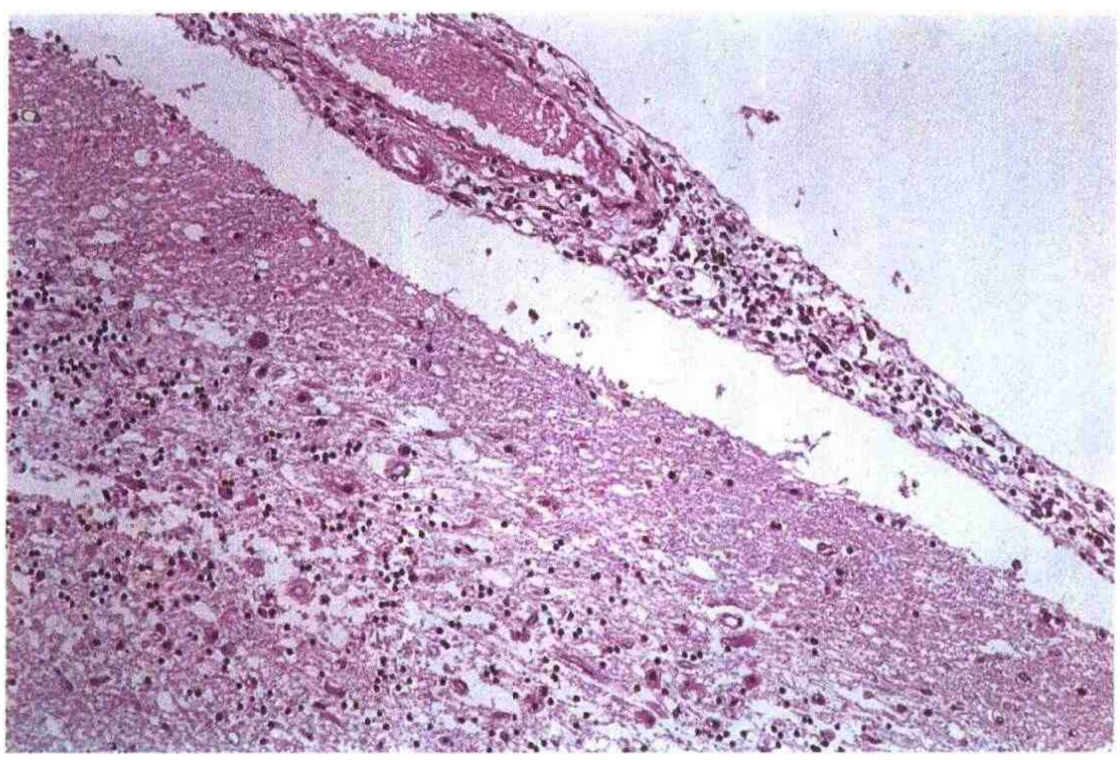


图 16-3　小脑的蛛网膜增厚并有单核细胞浸润 HE×150

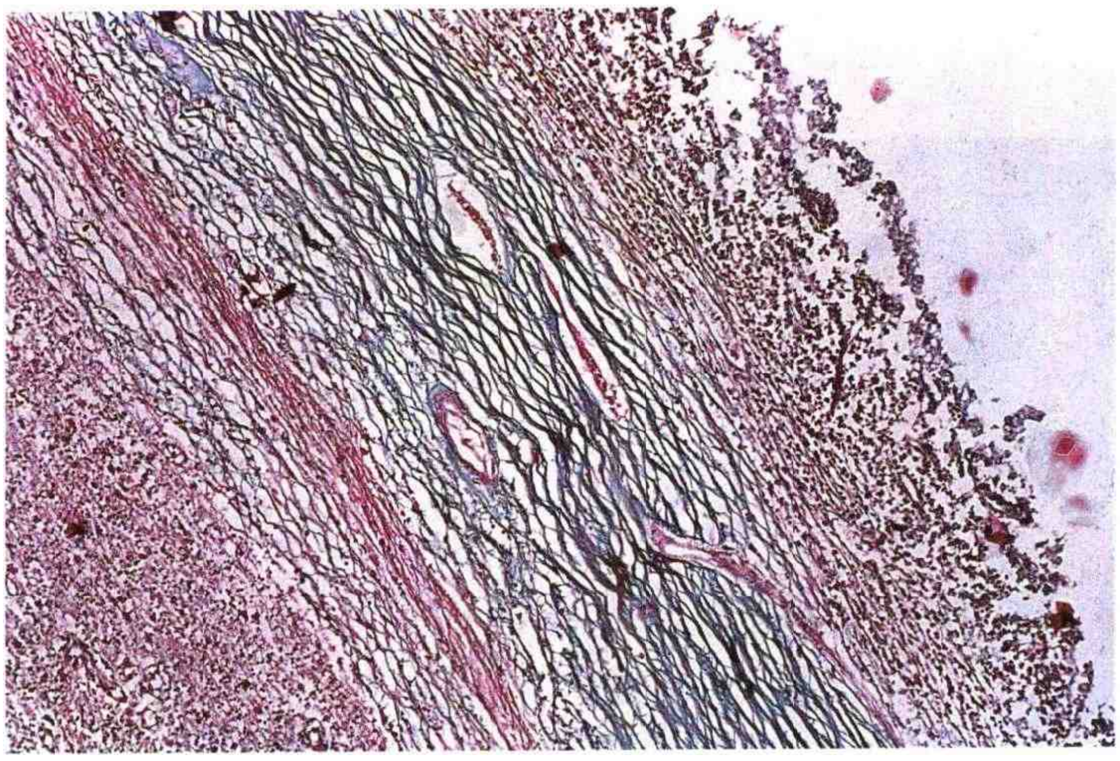


图 16-4　脓肿壁从内向外由成纤维细胞、胶原纤维（绿色）及胶质纤维（红色）包绕　Masson 染色 × 100

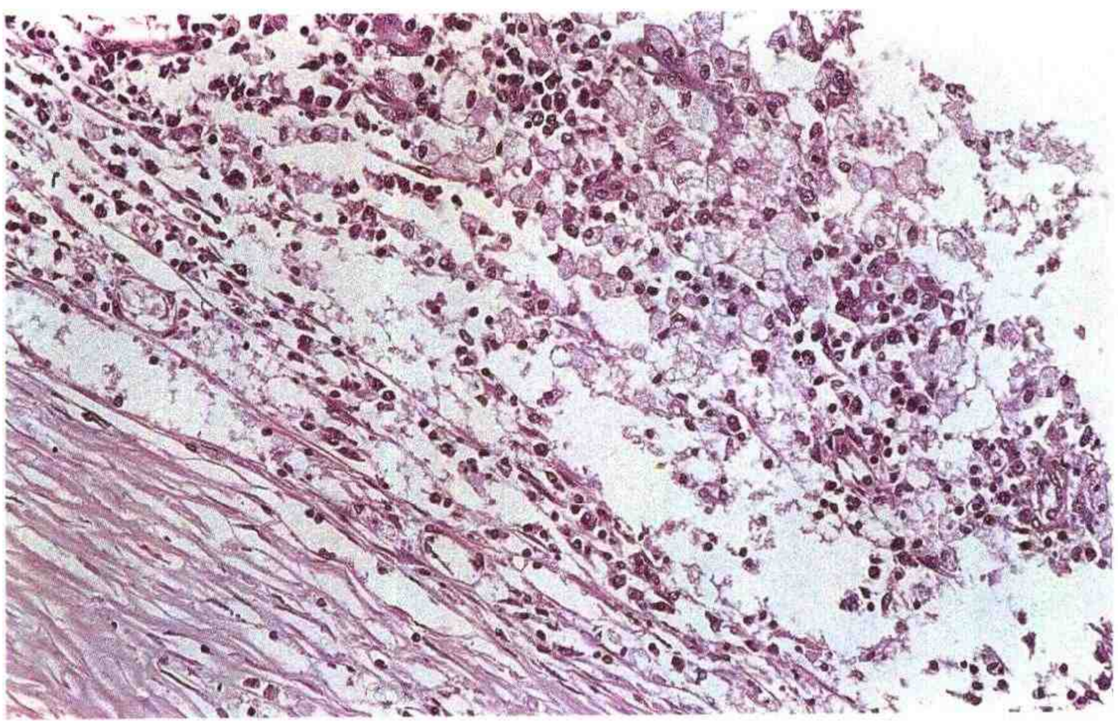


图 16-5　脓肿壁内侧大量格子细胞聚集，伴有少量淋巴及浆细胞 HE × 150

病理诊断　①右小脑半球多房性脓肿（耳源性）；②慢性脑脊髓蛛网膜炎；③慢性室管膜炎；④小脑扁桃体疝；⑤脓毒血症（肠系膜增生性淋巴结炎）；⑥急性脾肿大。

讨论　本例 1 年前患右侧中耳炎，3 个月余前发生化脓性脑膜炎，虽然经过药物治疗但不彻底，导致来急诊前已转患右侧小脑半球多房性脓肿，且尚未得到抢救已因脑水肿及颅内压增高引起小脑扁桃体疝而死亡。

尸检证实不但右小脑有较大的多房性脓肿，另在全脑和脊蛛网膜及室管膜尚有慢性炎症，后者尤能提示以往对中耳炎及化脓性脑膜炎均未获得及时和充分的治疗，应深引为戒。

本例患者右小脑脓肿源于右侧中耳炎。病原体细菌所致的化脓性感染可由中耳直接穿

过颅骨、硬脑膜及软脑膜而进入右侧小脑引发脓肿。在此过程中可出现化脓性脑膜炎的症候，一般历时数日而过，并在以后的1个月左右逐渐形成脓肿及其囊壁。临床表现则根据脓肿大小、位置而表现各种脑部症状。此时，体温可以正常，CSF检查随脓肿壁的形成而转为接近正常，但由于脓肿属于颅内占位性病变故脑压逐渐增高并出现相应的颅压增高综合征。此外，中耳炎性病变也可经由血行播散引起颅内各部位如颞叶等出现脓肿，甚至引起颅内静脉系统发生炎性血栓形成等症。

脓肿囊壁的结构，从病理改变可知：从内向外系由成纤维细胞、胶原纤维及胶质纤维所组成。一般可借不同染色技术显现出来。囊壁的内面可查见中性多核白细胞或脓细胞、格子细胞、浆细胞及淋巴细胞；囊壁外面紧邻的小脑组织已因脓肿压迫除小脑结构紊乱外，尚存在轻度慢性炎症改变。本例患者均有这些典型的病理改变。

（李大年）

第二节　结核性脑膜炎

结核性脑膜炎（tuberculous meningitis）系由结核杆菌感染所致。近年由于结核病的罹患率在国内、外均有增长，故结核性脑膜炎患者也随之增多。此外，与人口密集程度以及结核杆菌抗药性的增加等因素也有关系。

一、病因和发病机制

结核杆菌是一种需氧菌，菌壁富含多种脂质，其中结核硬脂酸为抗酸染色寻找该菌提供了化学基础。结核菌多经呼吸道进入肺部，先形成小区域的感染，由于该菌不分泌酶或毒素而不引起免疫或炎性反应，宿主也无任何症状。数周后杆菌侵入淋巴系统进入局部淋巴结，因菌血症经血行播散进入脑膜和脑主质包括室管膜下等部位，并在此复制。当引起宿主免疫反应则使T淋巴细胞致敏，激活巨噬细胞并移至感染灶。巨噬细胞可吞没杆菌并融合一起形成多核巨细胞（Langhan 巨细胞），此时大多数杆菌经此免疫反应而被杀灭，少量仍可留在巨噬细胞内。这种肉芽肿性病灶被不完全的囊壁样组织包绕，其体积微小可在脑膜或脑实质内静止存在多年或终生。当宿主免疫功能降低或因年老，病灶内的结核菌激活而破入蛛网膜下腔，随脑脊液播散，历时数日至数周即可引起结核性脑膜炎。炎性反应可迅速增加，但其程度和菌壁的抗原物质引起的超敏反应有一定的关系。炎性过程产生的大量渗出物多沉积在脑底池，随时间的进展可引起蛛网膜炎，此时成纤维细胞进人渗出物，脑膜渐渐增殖变厚，当影响脑膜对脑脊液的吸收可引起交通性脑积水，若因黏连而阻塞第四脑室正中孔及侧孔可引起梗阻性脑积水。

二、病　　理

脑部肿胀，软脑膜呈弥漫性混浊，灰黄色浆液纤维素性渗出物遍布其下，以脑底部桥池、视交叉池及额叶底部最为显著。炎性渗出物侵入脑神经鞘可包绕并挤压神经纤维。镜下可见软脑膜弥漫性炎细胞浸润，以单核、淋巴细胞为主，并有少量巨噬细胞及浆细胞。软脑膜可查见散在的粟粒状结核结节，多由数个多核巨细胞、大量单核细胞及成纤维细胞组成，并有少量浆细胞，后者多见于较晚期。此外，结节内常有干酪样坏死物质。大脑实

质水肿，有时可见结核瘤，但其成因尚未明确。室管膜及脉络丛均可显示炎性反应或结核结节。软脑膜血管及脑实质内的小动脉常有血管炎性改变，炎性过程由外膜开始，破坏弹力纤维并引起血管内膜炎，进一步引起血管闭塞、脑梗死或出血。国内有报道结核性脑膜炎伴发脑内大片出血的尸检病例（胡昌恒等，1986）。在经过不规则治疗或慢性过程的病例，脑膜纤维结缔组织增生变厚并与脑底黏连可致脑积水。神经细胞多呈急性肿胀，细胞周围间隙加宽及脑实质内胶质细胞增多。国内一组 65 例全身尸检资料，其中 62 例有脑外结核，多见于肺、骨骼及淋巴结等处，故认为结核性脑膜炎是全身结核病的一种表现（马怀珍、李薇，1988）。

三、临 床 表 现

多呈亚急性，少数呈急性或慢性起病。早期低热、全身无力、头痛并伴喷射性呕吐。进而高热、头痛加剧、烦躁、精神混乱。颈部强硬及克氏征（+）较早出现，晚期脑神经障碍、偏侧轻瘫、抽搐及眼底水肿。有学者根据临床症状分为脑膜炎型、脑膜脑炎型、脊髓型及混合型。

实验室检查：周围血象 WBC 计数正常或轻度升高。CSF 压力升高，外观可呈毛玻璃状，放置数小时可见白色纤维薄膜形成，该膜抗酸染色直接涂片较易发现结核杆菌。WBC 数十个至数百个、多呈混合型，以单核细胞占优势者约占 85%，蛋白含量轻、中度升高，氯化钠及葡萄糖多降低。

影像学检查：脑 CT 约半数显示异常。炎性渗出物充填基底池及脑外侧裂，部分患者脑实质内显示结核瘤，直径 0.5～5cm，单发或多发，多位于额、颞及顶叶。增强扫描显示环状强化或密度增高。脑 MR 采用 Gd－DTPA 增强，显示基底池等部位强化，并较易发现脑实质内的结核瘤和小梗死灶。

四、诊断及鉴别诊断

根据早期发热、头痛、颈项强直以及亚急性发展，腰椎穿刺显示较典型的结核性脑膜炎改变，患者若有结核史及结核接触史即应考虑本病。一般应和病毒性脑炎、真菌性脑膜炎及脑膜炎型脑囊虫病相鉴别。但对本病的确切诊断，应有病原学的依据。由于 CSF 细菌涂片和细菌培养检出率较低，皮肤结核菌素试验又不十分可靠，故目前早期诊断多采用聚合酶链反应（PCR）检测 CSF 中结核菌的 DNA。病程 6～15 天者阳性率为 88.8%。另可采用酶联免疫吸附试验（BA－ELISA）检测 CSF 中结核抗体，病程超过 1 个月者阳性率达 90%以上。以上两项检测同时应用更可提高确诊的可靠性（赵中等 1994）。但应注意假阳性和假阴性的可能。

五、治疗及预后

目前对结核性脑膜炎的治疗多采用能通过血脑屏障的一线抗结核药物三联或四联疗法。即异烟肼＋利福平＋吡嗪酰胺或异烟肼＋利福平＋吡嗪酰胺＋链霉素治疗。剂量为异烟肼 10～15mg/（kg·d）；利福平 10mg/（kg·d），儿童 15mg/（kg·d）；吡嗪酰胺 25mg/（kg·d）（最大 2g/d）；链霉素成人 15mg/（kg·d）；儿童 20～30mg/（kg·d）。异烟肼口服或静脉滴注的同时，为防止出现多发性周围神经病等毒副作用应给予维生素 B_6。链霉素可

导致听力及前庭功能损害，一般肌内注射不超过2个月。皮质类固醇激素适用于较严重的患者以控制炎性反应和脑膜黏连。地塞米松成人10～15mg/d，儿童5～8mg/d静脉滴注，一般不超过1～2个月。二线抗结核药物如乙胺丁醇成人15～25mg/（kg·d），儿童15mg/（kg·d），可据情更替上述抗结核药物。颅内压增高者应用20%甘露醇静脉快速滴注或速尿静脉推注，醋氮酰胺可减少CSF的生成。晚期脑积水考虑脑室-腹腔分流等手术。药物治疗一般需时9～12月，直至CSF检查结果完全正常才能认为临床治愈，此后仍可继续口服异烟肼数月以防复发。对药物治疗反应良好或属轻症患者，疗程时间可减至6个月，对重症或有抗药性的患者，疗程延长至18～24月。早期得到确诊并系统治疗者预后良好，延误治疗或治疗不系统常导致严重后遗症如肢体瘫痪、抽搐及脑积水等症状。

临床病理讨论

病历摘要 男性，30岁。患者于入院前40余天头痛、低热并伴呕吐。4天后当地做腰穿查CSF未见异常，治疗药物不详。4天前开始发作性全身抽搐伴意识丧失及小便失禁，每次历时约10分钟而苏醒。此后，发现右侧肢体活动减少，每日发作频繁并出现高热及神志不清。入院检查：体温38℃、脉搏72次/min、血压120/80mmHg，浅昏迷，双瞳孔等大约2mm，对光反射迟钝，双眼底视神经盘边缘模糊、静脉充盈、右侧肢体无自主活动，双侧巴氏征（+）、颈部强硬。除双肺呼吸音粗糙外，心脏及腹部无异常。血常规WBC16.1×10^9/L，中性粒细胞92%，淋巴细胞8%。CSF淡黄色，微混，WBC112×10^6/L，单核细胞90%，中性粒细胞10%，蛋白定性（++），氯化钠102mmol/L，糖（++）。脑CT示轻度脑积水。

治疗经过：入院后给予20%甘露醇静脉速滴，每8小时1次，并静脉滴注庆大霉素。当日下午发现右瞳>左瞳（4mm>1.5mm），光反射消失，呼吸不规则，即行右侧脑室额角穿刺引流，脑压700mmH_2O，引流后呼吸转平稳，瞳孔仍然右侧大于左侧。两天后双瞳散大，抢救无效死亡。

病理检查 死后5小时行脑局部剖检。大体观察：右前额上部有一脑室引流穿刺孔。双侧大脑半球对称，脑回变宽，脑沟变窄，脑表面血管充盈，脑底脚间池及桥池蛛网膜混浊增厚，其下为灰白色渗出物。两侧小脑扁桃体各有一与枕大孔缘相对应的压痕。固定后冠状切面见双侧侧脑室中度对称性扩大。右尾状核见一0.3cm×0.7cm小出血灶。显微镜检查（HE、尼氏、Weil髓鞘及PTAH染色）：全脑软脑膜增殖变厚，血管充盈扩张，大量炎细胞浸润，且以脑底、额及顶叶为重。炎细胞以淋巴细胞为主，并有少量巨噬细胞及浆细胞，个别为嗜酸性细胞。在左额叶软脑膜查见结核结节，由多核巨细胞、大量单核及淋巴细胞、成纤维细胞及少数浆细胞所组成。未见干酪样坏死组织。软脑膜小血管由大量炎细胞包绕。第四脑室及颞叶下角脉络丛血管周围有少量淋巴细胞浸润。右尾状核内散在点状出血，脑部神经细胞呈急性肿胀，其胞浆及顶树突饱满，核质较疏松，细胞外间隙加宽。左侧海马锥体细胞层CA_1亚区细胞减少，右侧者尤为显著，全脑胶质细胞轻度增生。

病理诊断 ①结核性脑膜炎；②脑水肿、脑积水及小脑扁桃体疝；③癫痫持续状态所致海马锥体细胞损害（图16-6～9）。

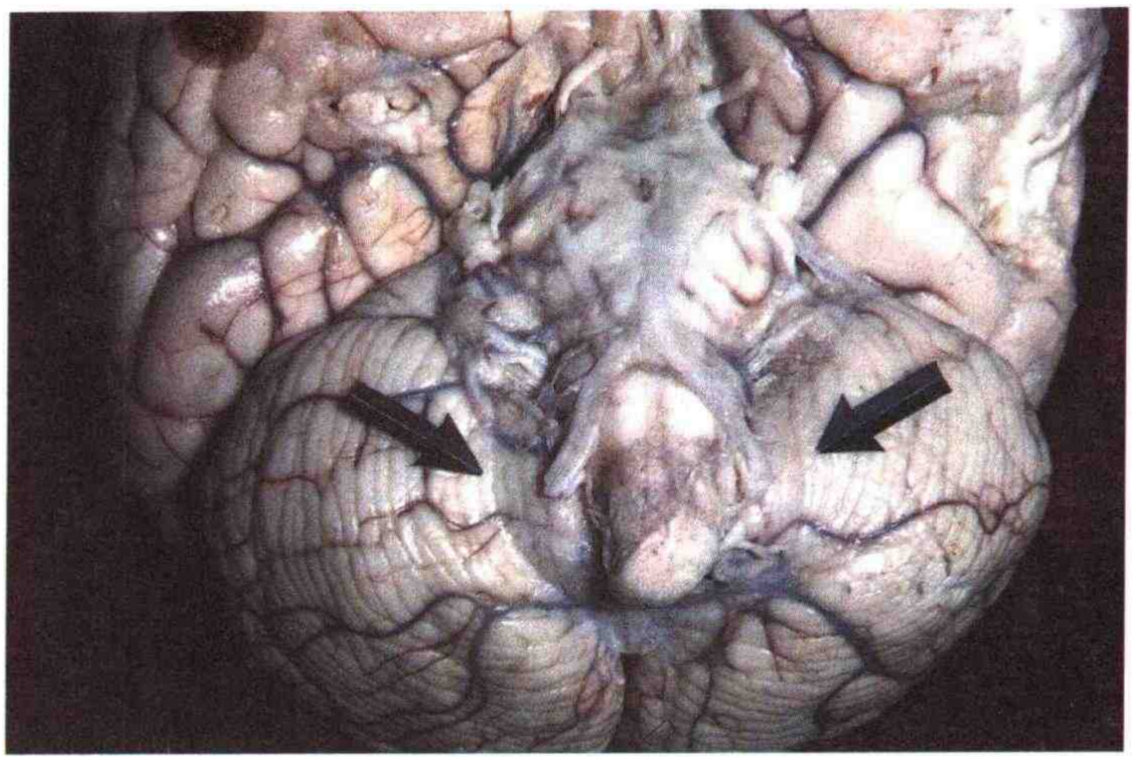


图 16-6　脑底池蛛网膜混浊，双侧扁桃体疝（箭头）

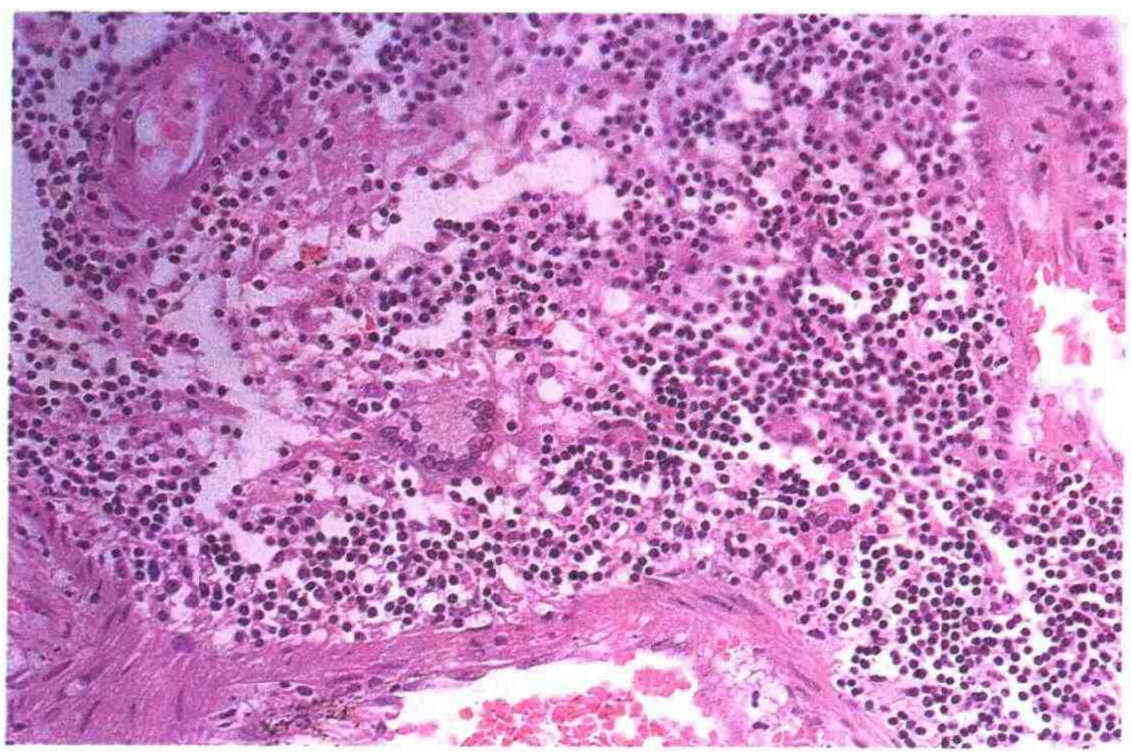


图 16-7　左额叶软膜结核结节，由多核巨细胞、大量淋巴及单核细胞组成　HE×200



图 16-8　左额叶脑沟中的软脑膜增殖变厚，血管扩张充盈有大量炎细胞浸润　HE×100

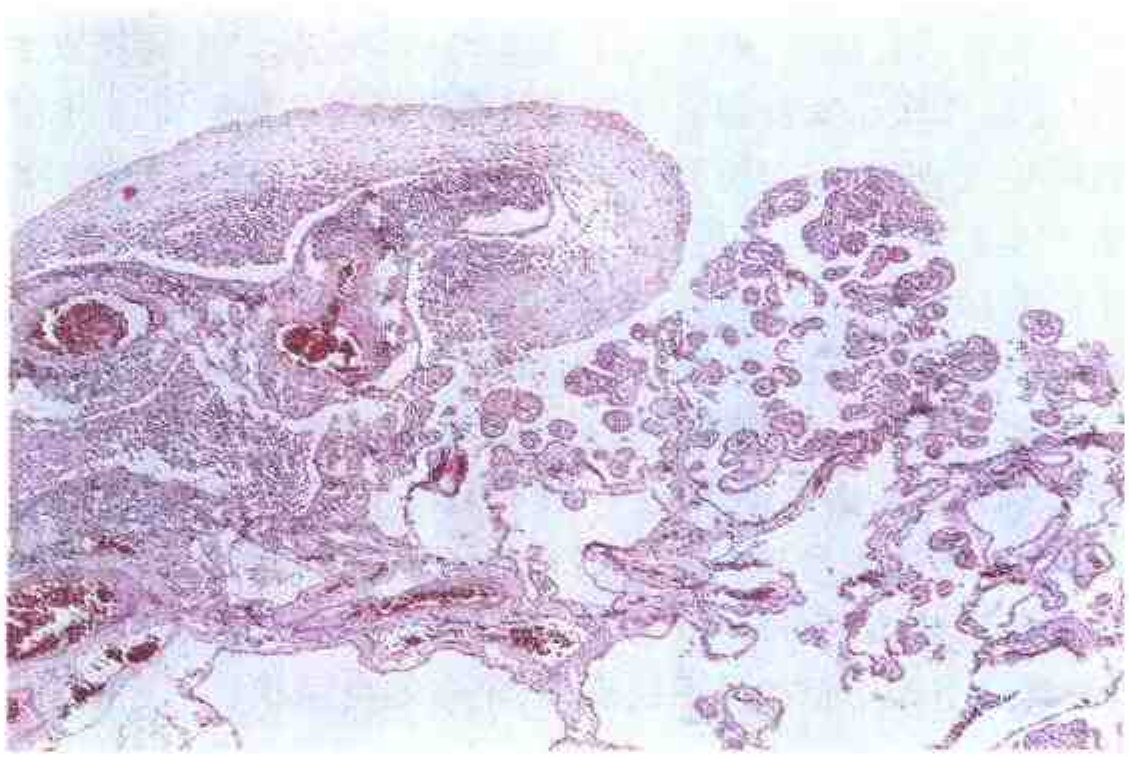


图 16-9　颞叶下角脉络丛血管周围有淋巴细胞浸润　HE×100

讨论　本例脑部主要发现软脑膜弥漫性单核细胞炎性浸润，并在左额软膜查见典型的结核结节。此外，软膜血管周围炎性浸润，并有纤维组织增殖变厚，系结核性脑膜炎的典型表现，且属渗出增殖型的病理形态学改变。本例直接死亡原因为小脑扁桃体疝所致。

本例发病后第 4 天曾行腰椎穿刺，由于 CSF 正常而为后来再次考虑结脑失去警惕。但本症多为亚急性或慢性起病，个别患者早期 CSF 正常，这可能和病初炎性改变及免疫反应尚不强烈有关。若能及时复查 CSF 或可弥补早期误诊。患者病后 40 余天才来我院，经查 CSF 虽已较典型，但为时已晚。患者如在院外应用过氨基糖甙类抗生素如丁胺卡那霉素或单一应用抗结核药物以及早期应用皮质类固醇激素如地塞米松等治疗还可引起本病临床表现不典型或诱发结核播散，甚者导致脑部病理改变也不典型，这也是目前本病经常发

生误诊误治的原因。曾有报道结脑发病后5天开始抗结核治疗者死亡率6.2%，第10天开始者29.2%，第15天开始者52.7%，而第20天开始者几全部死亡。目前抗结核药物虽有进展，但多数临床医生仍提出早期诊断的重要性。

（李大年）

第三节 日本乙型脑炎

流行性乙型脑炎（epidemic encephalitis B）简称乙脑，是由嗜神经乙脑病毒所致的中枢神经系统传染病。本病毒首先（1935年）在日本从患者脑组织中分离获得，因此也称日本乙型脑炎（JBE）。乙脑仅分布在亚洲，是我国夏、秋季流行的主要传染病之一，有严格的季节性，80%～90%的病例都集中在7～9三个月内。乙脑呈高度散发性，在同一家庭内，同时有两个患者罕见。

一、病因和发病机制

乙脑病毒呈球型，直径20～30nm，内有衣壳蛋白(C)与单股RNA构成的核心，外披以含脂质的囊膜，表面有血凝素刺突，能凝集鸡、鹅、羊等动物红细胞。抗原性稳定，人和动物感染本病毒后，均产生补体结合抗体、中和抗体和血凝抑制抗体。本病经蚊虫叮咬传播，国内主要传播媒介为三带喙库蚊。家畜和家禽在流行季节感染乙脑病毒，一般为隐性感染，但病毒在其体内可增殖，侵入血流，引起短暂的病毒血症，成为乙脑病毒的暂时贮存宿主，经蚊叮咬反复传播，成为人类的传染源。人群对乙脑病毒普遍易感，大多数为隐性感染及部分顿挫感染，仅少数发生脑炎(0.1%)，这与病毒的毒力、侵入机体内数量及感染者的免疫力有关。当带毒雌蚊叮咬人时，病毒随蚊虫唾液传入人体皮下。先在毛细血管内皮细胞及局部淋巴结等处的细胞中增殖，随后有少量病毒进入血流成为短暂的第一次病毒血症，此时病毒随血循环散布到肝、脾等处的细胞中继续增殖，一般不出现明显症状或只发生轻微的前驱症状。约经4～7日潜伏期后，在体内增殖的大量病毒，再侵入血流成为第二次病毒血症，引起发热、寒战及全身不适等症状，若不再继续发展，即成为顿挫感染者，数日后可自愈；但极少数患者病毒通过血脑屏障引起中枢神经系统病变，出现脑炎症状。

二、病　　理

病变广泛存在于中枢神经系统，累及范围一般较广，可涉及大脑皮质的灰质部分、小脑、间脑、中脑、脑桥、延髓，甚至脊髓，其中以间脑、中脑等处病变为著。肉眼观察可见软脑膜大、小血管高度扩张与充血，脑的切面上可见灰质与白质中的血管高度充血、水肿，有时见粟粒或米粒大小的软化坏死灶。镜下可见脑内血管扩张、充血，小血管内皮细胞肿胀、坏死、脱落及血管周围环状出血，重者有小动脉血栓形成及纤维蛋白沉着；血管周围有淋巴细胞和单核细胞浸润，可形成“血管套”；神经细胞变性，胞核溶解，细胞浆尼氏体消失，重者呈大小不等点、片状神经细胞溶解坏死形成软化灶；坏死细胞周围常有增生的小胶质细胞围绕并有中性粒细胞浸润，形成噬神经细胞现象；软化灶形成后可发生钙化或形成空洞。

三、临床表现

潜伏期4~21天，一般为10~14天。发病急骤，病程第1~3天，为初热期，体温在1~2日内升高到38~39℃，伴头痛、神情倦怠和嗜睡、恶心、呕吐。小儿可有呼吸道症状或腹泻。病程第4~10天，进入极期，突出表现为全身毒血症状及脑部损害症状，如高热、意识障碍、惊厥或抽搐、呼吸衰竭、脑膜刺激征及锥体束、小脑、脑神经受损所致的其他神经系统症状和体征。极期过后体温在2~5天降至正常，病情改善，进入恢复期，昏迷转为清醒，言语、表情、运动及神经反射逐渐恢复正常。部分患者在发病6个月后仍留有神经、精神症状，称为后遗症，以失语、瘫痪及精神失常最为多见。如继续积极治疗，仍可望有一定程度的恢复。

实验室检查：周围血象WBC计数一般在（10~30）×10^9/L、中性粒细胞增至80%以上，核左移，嗜酸性粒细胞减少。CSF压力轻度升高，外观澄清或微混，白细胞计数正常或升高，多数在（50~500）×10^6/L之间，起病后2~5天以中性粒细胞为主，以后以淋巴细胞为主。蛋白含量轻度升高，葡萄糖定量正常或偏高，氯化物正常。

影像学检查：研究证实（Kalita 2000），乙脑的CT、MRI特征性表现为双侧丘脑对称性分布的病变。CT上病灶呈低密度，低密度部位主要见于丘脑、中脑及基底节，还可见到脑水肿、伴有脑室扩大的脑萎缩等。部分患者急性早期CT可表现正常。颅脑MRI显示全部病例均有双侧丘脑损害存在，T_1加权像病灶多呈混合信号或低信号，T_2加权像呈高信号或混合信号，最常见为不同宽度的低信号围绕着高信号中心。质子密度加权像多呈高信号。除双侧丘脑受损外，大脑皮质、小脑、中脑、脑桥中央、双侧基底节、脑室周围白质及颈髓至少还有一个部位有异常信号。

四、诊断及鉴别诊断

根据有明显的季节性，主要在7~9三个月内，患者多为儿童及青少年，突然发热、头痛、呕吐、意识障碍，且在2~3天后逐渐加重，重症患者可迅速出现昏迷、抽搐、吞咽困难及呼吸衰竭等表现，早期常无明显体征，2~3天后常见脑膜刺激征、腹壁反射、提睾反射消失、巴彬斯基征阳性、四肢肌张力增高等即应考虑本病。确诊依赖血清学诊断。一般应与中暑、单纯疱疹性脑炎、肠道病毒脑炎、化脓性脑膜炎、钩端螺旋体病、恶性疟疾以及中毒性菌痢等疾病相鉴别。乙脑早期快速诊断通常采用ELISA捕捉法、反向被动血凝抑制试验（RPHT）、2ME—NI法、微量间接免疫荧光法等检测单份血清或脑脊液特异性IgM。特异性IgM在病后第4天即可出现阳性，病后2~3周达到高峰。研究证实（孙静 2000），逆转录-聚合酶链反应（RT-PCR）有助于临床乙脑患者快速诊断，敏感性较高，特异性可靠，与RHPT方法的联合应用将大大提高目前乙脑患者的诊断率。常规血清学试验（补体结合试验、中和试验）需取双份血清，同时做对比试验，当恢复期血清抗体滴度比急性期≥4倍时，有辅助诊断意义，可用于临床回顾性诊断。由于乙脑患者病毒血症期短，直接检出病毒抗原或分离病毒阳性率低，较少用于诊断试验。

五、治疗及预后

乙脑至今尚无特效治疗药物，中西医综合治疗仍是目前治疗乙脑的有效方法。大量研

究证实,病毒唑[10~15mg/(kg·d)]、干扰素、丙种球蛋白、乙脑病毒单克隆抗体、胞二磷胆碱等加用安宫牛黄丸、清开灵、双黄连注射液、川芎嗪等中成药治疗,可减少并发症,提高治愈率。高热、抽搐、呼吸衰竭是乙脑治疗中的三个重要环节。可采用亚低温疗法,按照早眠、浅眠、快速降温、适当维持的原则,肌内注射氯丙嗪及异丙嗪各0.5~1mg/kg/次,每4~6小时一次,同时加用物理降温,使体温降至38℃左右。多数抽搐患者,降温后抽搐症状即可消失。抽搐时可给予安定,成人10~20mg/次,小儿0.1~0.3mg/kg/次,肌内注射;水合氯醛成人1.5~2g/次,小儿50mg/kg/次(每次不大于1g),鼻饲或保留灌肠;鲁米那钠成人0.1g,每6~8小时肌内注射一次。保持呼吸道通畅,必要时作气管切开。可及早应用洛贝林、可拉明、利他林等呼吸兴奋剂。近年报道认为东莨菪碱对呼吸衰竭有一定效果。成人0.3~0.5mg/次,小儿0.02~0.03mg/kg/次,稀释后静注,20~30分钟1次。纳洛酮在控制抽搐、降温、催醒等方面有明显作用,0.01~0.02mg/kg/次,用注射用水3~5ml稀释后静注,每6小时一次,直至神志转清。脑水肿所致颅内高压是乙脑常见的征象,亦为昏迷、抽搐及中枢性呼吸衰竭的原因,并可形成脑疝,故应及时应用20%甘露醇等脱水剂。中、重型患者,可加用激素如地塞米松10~20mg/日,儿童酌减。早期诊断并积极治疗后,大部分患者预后良好,约15%的患者留有不同程度的后遗症,包括肢体强直性或扭转性痉挛、继发性癫痫、智力与语言发育滞后等(邵义文 1999)。

临床病例讨论

病例1

病历摘要 女性,20岁。患者8月入院,入院前8天无明显诱因出现发热,体温39~40℃,伴剧烈头痛、恶心、呕吐,发病后3天在当地医院查WBC 11.6×10^9/L,给予甘露醇、地塞米松、病毒唑、美洛西林等药物静脉滴注,次日出现不语、吞咽困难、饮水呛咳、小便失禁、阵发性意识丧失伴两眼上翻、双上肢抽动。发病后5天出现躁动、呼吸急促、拒食。入院查体:体温38.9℃,呼吸28次/min,脉搏100次/min,血压120/64mmHg。昏睡,呼吸表浅,咳嗽无力。全身皮肤黏膜无黄染及出血点,双肺呼吸音粗,心律齐,无杂音。双侧瞳孔3mm,对光反应存在,眼底(-),眼球运动查体不配合,张口不能。四肢肌张力低,双手握力差,上肢肌力Ⅲ级,双下肢肌力Ⅱ级,双上肢腱反射(+)~(++),双下肢腱反射(+),病理征(-),颈部抵抗感(+),Kernig征(+)。血常规WBC $14.4\times10E^9$/L,中性粒细胞83.9%,淋巴细胞12.9%。CSF清,脑压120mmH_2O,WBC 18×10^6/L,氯化物135mmol/L,糖(+++++),蛋白0.33g/L,细胞学为淋巴细胞反应,IgG、IgA、IgM正常范围。血及CSF乙脑-IgM阳性。颅脑MRI示延髓、双侧海马、双侧丘脑及基底节区、右侧额叶近中线部位均可见斑片状长T_1、T_2信号,形态不规则;压水像仍显示为高信号,无占位效应,中线结构居中(图16-10);注射Gd-DTPA增强扫描,前述病变无强化。脑室系统大小、形态正常,脑膜无异常强化。

治疗经过 入院后主要给予20%甘露醇、静脉注射免疫球蛋白(10g/d×5天)、无环鸟苷(0.5静脉滴注q8h×10天)、地塞米松、抗菌素(青霉素、洛美沙星)、甲氰咪胍、洛塞克、FDP、纳络酮等药物治疗,入院后第3天体温降至正常,意识转清,入院5天后拔掉胃管、尿管,入院后第7天肢体肌力基本恢复正常,但出现右侧鼻唇沟浅,四肢腱反射活跃,右Babinski征(+)。入院15天后呕吐症状完全消失。共住院20天好转出院。诊

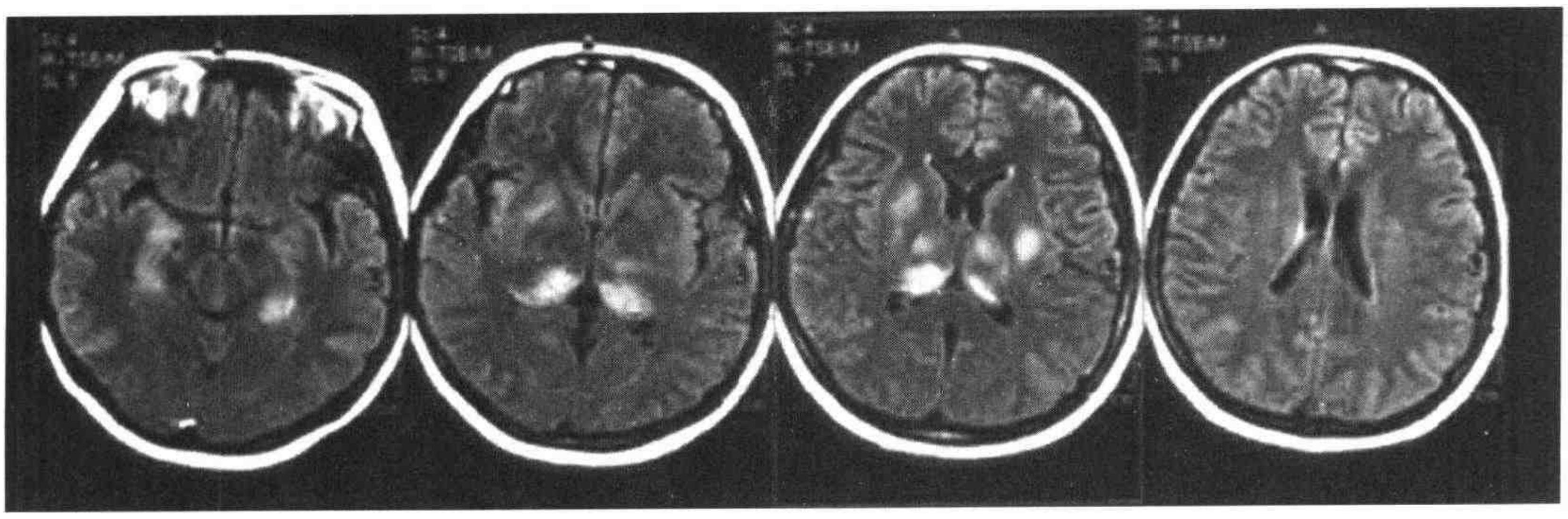


图 16-10 颅脑 MRI 压水相示双侧海马、双侧丘脑及基底节区、右侧额叶近中线部位均可见斑片状高信号，形态不规则

断：流行性乙型脑炎。

病例 2

病历摘要 女性，45 岁。8 月份入院，患者入院前 8 天出现发热，体温 39.5℃，伴剧烈头痛、恶心、呕吐，发病后 2 天出现语无伦次、躁动不安等精神症状，且频繁阵发性抽搐伴意识障碍。发病后 6 天出现呼吸急促、呕吐咖啡样液体、进入昏迷。在当地医院查 WBC 10.5×10^9/L，颅脑 MRI 示双丘脑病变。给予甘露醇、地塞米松、病毒唑、能量合剂等药物治疗，效果不佳。入院查体：体温 38℃，呼吸 24 次/min，脉搏 84 次/min，血压 100/60mmHg。昏迷，呼吸表浅，两眼阵发性上视，无水平活动。双肺呼吸音粗，心律齐，无杂音。双侧瞳孔 3mm，对光反应存在，眼球固定在正中位，眼底（-）。四肢肌张力低，肢体坠落试验阳性，四肢腱反射（+），左 Hoffmann 征（+），左 Chaddock 征（+）。颈部抵抗感（+），Kernig 征（+）。血常规 WBC $11.2\times10E^9$/L，中性粒细胞 77.9%，淋巴细胞 14.7%。CSF 清，脑压 $60mmH_2O$，WBC 10×10^6/L，氯化物 130mmol/L，糖（+++++），蛋白 0.41g/L，细胞学为轻度混合反应（以淋巴细胞为主），IgG、IgA、IgM 正常范围。血及 CSF 乙脑-IgM阳性。颅脑 MRI 示双侧基底节区不规则片状长 T_1、T_2 信号，无占位效应。中线结构居中，脑室系统大小、形态正常（图 16-11）。

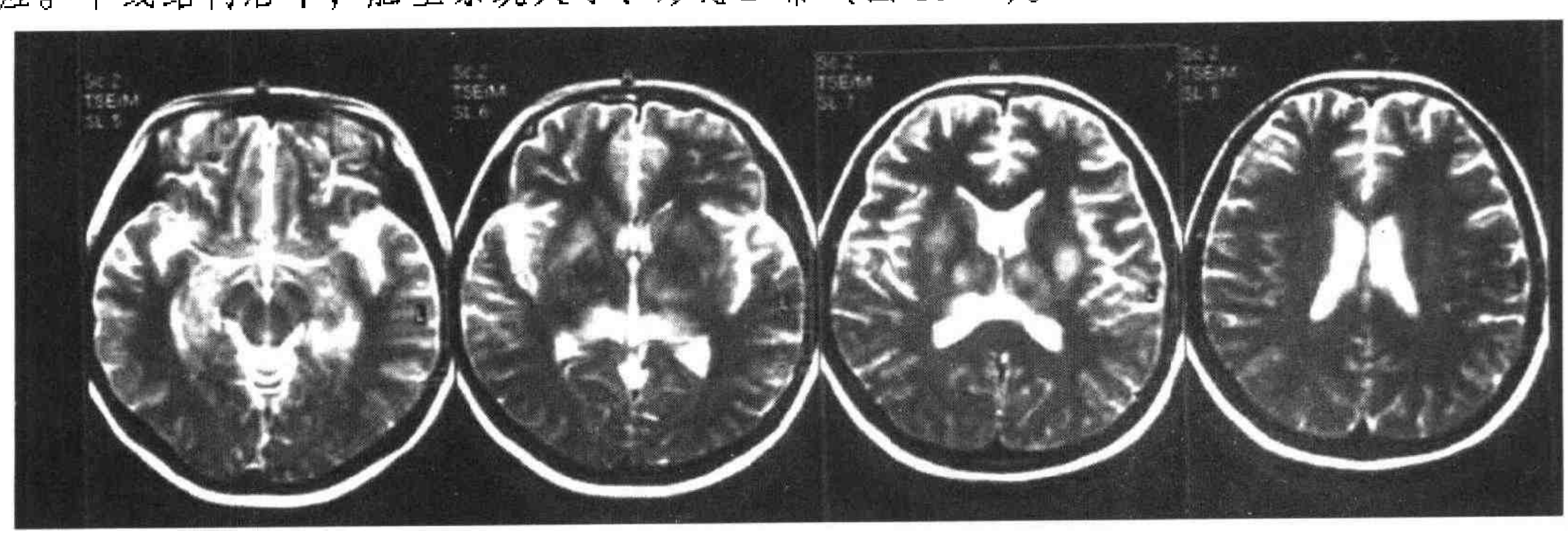


图 16-11 颅脑 MRI T_2 加权像示双侧基底节区长 T_2 信号，无占位效应

治疗经过 入院后主要给予 20%甘露醇、静脉注射免疫球蛋白（20g/d×5 天）、无环

鸟苷（0.5静脉滴注 q8h×10天）、纳络酮（1.2mg iv q6h×7天）、抗生素（青霉素、洛美沙星）、洛塞克、可拉明、洛贝林、FDP等药物治疗。入院后第2天体温降至37.5℃左右，入院第6天呼吸基本恢复正常，入院后第15天肢体肌张力、肌力开始恢复而出院。6个月后随诊，反应迟钝、失语、四肢肌张力高、四肢肌力Ⅲ～Ⅳ、双侧 Babinski 征（+）。最后诊断：流行性乙型脑炎。

讨论 2例患者均在夏秋季发病，临床上以高热、头痛、恶心、呕吐起病，逐渐出现意识障碍、抽搐、呼吸困难及脑膜刺激征，这两例的确诊主要靠血清学及 CSF 乙脑－IgM 阳性。在当地诊断考虑为化脓性脑膜炎或病毒性脑炎。化脓性脑膜炎、单纯疱疹病毒（HSV）性脑炎症状均类似乙脑。化脓性脑膜炎冬春季节多见，病情发展迅速，重者病后1～2天内即可进入昏迷。常先有或同时伴有肺炎，中耳炎，乳突炎，鼻窦炎或皮肤化脓性病灶，而乙脑则无原发病灶，脑脊液检查可资鉴别。乙脑和 HSV 性脑炎在病毒性脑炎中的死亡率及致残率均较高，早期诊断和治疗对改善预后十分重要。HSV 性脑炎也称急性坏死性脑炎，病变主要沿嗅、三叉神经侵入脑内。典型的病理改变为脑组织出血、坏死，细胞核内有嗜酸性包涵体，血管周围及脑膜出现广泛淋巴细胞浸润。病变主要侵犯颞叶、额叶底部、脑岛及边缘系。文献报道 MRI 显示 HSV 脑炎的病理改变多见于发病后3～5天。HSV 脑炎的 CT、MRI 表现较具特征性，病灶常见于颞叶、脑岛、额叶底部和扣带回，呈单侧性或双侧不对称分布，但较少累及豆状核。CT 呈低密度，MRI 呈长 T_1 长 T_2 信号，病变与豆状核之间常可见清晰边界。伴病灶内出血者，CT 呈高密度，MRI T_1WI 及 T_2WI 呈高信号。增强扫描，病变早期强化多不明显，明显强化见于病变第2～4周，多呈脑回状或斑片状。特效治疗为无环鸟苷。有关乙脑的影像学改变国内研究较少，这两例乙脑患者颅脑 MRI 上病变具有散在、多发的特点，病灶呈不规则、斑片状长 T_1、T_2 信号，主要位于双侧丘脑及基底节区、双侧海马、额叶皮质及皮质下、延髓。掌握乙脑的影像学特点，对乙脑的早期诊断和鉴别诊断有一定的临床指导意义。

（王翠兰）

第四节 单纯疱疹性脑炎

单纯疱疹性脑炎（herpes simplex encephalitis）是常见的散发性病毒性脑炎。病原单纯疱疹病毒（HSV）分为Ⅰ型和Ⅱ型。这两型病毒，在外周部位接种后，经 PCR 技术检测病毒 DNA，证实可在体内较长期潜伏。Ⅰ型 HSV 潜伏在嗅球、嗅束及三叉神经感觉节等部位并易诱发脑炎；Ⅱ型 HSV 潜伏在骶髓后根节而易诱发生殖器反复疱疹性感染。因此，HSV 常成为宿主免疫抑制状况下，诱发机会性感染的病原之一。

一、病因及发病机制

HSV 属 DNA 病毒，在非选择性的人体尸检材料中，85%～90%尸体可在其三叉神经感觉节内显示Ⅰ型 HSV 基因组（Baringer 及 Swoveland，1973）。采用 PCR 技术，在研究死于已知并非神经系统疾病的患者尸检资料，发现在延髓、脑桥及嗅球等部位存在 HSV 基因组（Baringer 及 Pisani，1994），但潜伏在人体内的 HSV 如何导致脑炎的过程尚未完全清楚。由于Ⅰ型 HSV 在儿童及成人多表现为脑炎，且以累及颞叶内侧，额叶下部、邻近的

岛叶及扣带回为主，并可累及嗅球及嗅束，而枕叶及小脑不受累，提示脑部炎症可能和嗅黏膜感染 HSV，经由嗅系统扩散而引起上述典型的损害分布。另有学者提出 HSV 系从三叉神经感觉节，沿着供应硬膜的神经扩散至其下的颞叶内侧和额叶下部（Davis 及 Johnson，1979），但这一学说尚待肯定。

二、病　理

本病病理具有高度特征性，为急性坏死性脑炎的改变。大体观察早期脑部广泛充血肿胀，且因一侧肿胀严重致使两侧大脑不对称，并引起中线结构移位导致颞叶钩回疝。大脑坏死区域以颞叶内侧，海马旁回前部，颞下回、梭状回、钩回及额叶眶回，特别是眶回后部最为严重，并可伸向颞中回，颞上回、岛叶、扣带回，海马及杏仁核等部位。病灶不但累及皮质并深入白质，致使灰白质界限不清。存活 1～2 周者，坏死组织崩解，存活数周数月以上者可见颞叶皱缩，皮质坏死区呈囊性变。显微镜下早期神经组织为疏松性坏死伴以脑膜脑炎改变。脑组织内大量炎细胞浸润以淋巴细胞为主，另有大单核及浆细胞。神经细胞可呈噬节现象、坏死及消失，可见巨噬细胞吞噬脂质形成的格子细胞。血管壁坏死，红细胞渗出血管以外，有的由炎细胞围绕形成血管套。软脑膜充血及炎性反应，也以淋巴细胞为主。蛛网膜下腔可有少量淋巴细胞及渗出的红细胞。典型的改变为核内嗜酸性包涵体，可见于神经细胞、星形细胞及少突胶质细胞内。HE 染色在高倍镜下即可发现核内嗜酸性包涵体。应用免疫组化（ABC）染色法呈黑褐色，电镜观察可发现病毒颗粒（饶明俐等，1987）。

三、临床表现

儿童及成人患者起病常为急性或亚急性，首发症状为头痛、发热或仅系行为及人格改变，历时数小时或数天出现局部性或全身性抽搐，其发作形式以单纯或复杂部分性发作和部分性发作继以全身性强直阵挛发作最为常见。病变累及优势侧半球者出现语言障碍及偏瘫。少数患者在病程进展初期诉有嗅幻觉或味幻觉，其过程很短，但提示 HSV 感染的可能性。部分患者发病前后唇上部出现疱疹，有助于考虑疱疹性病毒感染，但究属 HSV 还是水痘带状等病毒感染尚须进一步病原学检测。严重患者可陷入高热及昏迷，甚至因脑水肿而形成脑疝。神经检查多有脑膜刺激征及提供脑实质损害的体征。新生儿患者感染多来自母亲生殖道，甚至在子宫内已经感染。新生儿及婴儿患者多为系统性器官感染，常同时累及皮肤、眼及口部。

实验室检查：个别患者早期 CSF 检查完全正常。一般均为无色透明，压力升高，细胞数为（20～200）$\times 10^6$/L 左右，多为淋巴及单核细胞，若有 RBC 有助诊断。蛋白定量 0.5～2.0g/L，糖及氯化物正常。上述改变仅能提供感染性病变，对 HSV 的病原诊断，多采用聚合酶链反应（PCR）技术检测，后者对 HSV 诊断的特异性和敏感性极高，对早期诊断尤为重要，但在病初 1～2 天及发病 10～14 天后仍可出现假阴性。由于在 CSF 中 HSV 抗体出现较晚，一般在发病 1 周方易测得，但可存在数周至数月之久，故借以进行回顾性诊断仍有价值。目前经血清应用间接免疫荧光法检测 HSV 抗体同样有助病原学诊断。

影像学检查：应用 CT 及 MR 常可发现特征性的改变。CT 可见颞叶内侧、额叶下部及岛叶受累且常累及两侧，但一侧较重，另侧较轻，加强扫描显示强化。较晚病变区域可显示出血性改变。CT 扫描在病初数日内可能仍属正常，但 MRI 则显示异常，即在上述部位

T_1 及 T_2 加权像均呈长信号，采用 Gd－DTPA 增强，病变区显示强化。病后数月的患者遗有病变区域胶质增生或脑萎缩性改变。

脑电图检查：多在弥漫性慢波的背景上出现周期性高波幅发放，且主要在一侧或双侧颞叶。这些改变传统上认为有助诊断，但对 HSV 感染并无特异性。

脑组织活检：在 CT 及 MR 问世前国外较多采用。在 HE 染色下可见脑组织炎症性坏死，血管周围间隙淋巴细胞浸润形成血管套，高倍（600 倍以上）显微镜下可查见神经细胞及星形细胞内有酸性核内包涵体，也可借 PCR 技术从脑组织中检测病原。

四、诊断及鉴别诊断

根据起病急性或亚急性，以头痛、发热或行为异常为首发症状，继以抽搐及意识障碍；CSF 检查 WBC 轻、中度增高，蛋白含量增加而糖及氯化物正常；发病早期脑部 MRI 即显示颞叶内侧，额叶下部及岛叶损害，且为炎性坏死性表现，即应想到本病。若唇上部有疱疹性损害或病史中有嗅幻觉和味幻觉更应考虑本病，但确诊为 HSV 脑炎则应及时进行感染病原学检查。目前采用 PCR 技术检测 CSF 中的 HSV 抗原，对早期诊断最为重要。在发病后 1～2 天内检测结果若为阴性，应在 24～48 小时后重复腰椎穿刺复查 CSF 的 PCR 试验，若仍为阴性再考虑其他病原或其他疾病。

在鉴别诊断中首先应和其他病毒所致的脑膜脑炎区别。日本乙型脑炎皆在夏、秋季发病，影像学检查所见损害部位主要在基底节和丘脑。肠道病毒如柯萨奇或 Echo 病毒多引起无菌性脑膜炎而极少累及脑实质；巨细胞病毒脑炎常伴急性病毒性视网膜病；Epstein－Barr 病毒脑炎常见于急性传染性单核细胞增多症，后者可累及脑膜、脑主质或仅累及脊髓。水痘带状疱疹病毒脑炎多见于儿童，成人则见于免疫抑制或进行移植治疗的患者。该病毒单独引起脑炎者极为少见，值得注意的是成人血清中，水痘带状疱疹病毒抗体多为阳性。上述各种病毒均可借 PCR 试验在 CSF 中检测出抗原或在血清中检测出抗体，借以确立或排除该病原在疾病中的作用。在细菌性病原中，HSV 脑炎常和结核性脑膜炎相混淆，后者 CSF 除 WBC 数目增多，蛋白含量升高外，糖和氯化物常同时降低。此外，借脑 CT 或 MRI 观察有无脑结核瘤，以及检测血中抗结核抗体等可助鉴别。

五、治疗及预后

根据患者有典型的临床表现，CSF 呈炎性反应，CT 或 MRI 有特征性的改变，既使 CSF 尚未证实为 HSV 脑炎也应及早应用无环鸟苷（acyclovir）治疗。剂量为 10mg/kg 体重，每 8 小时静脉滴注一次，一般用药 2～3 周，过早停药容易复发。随 CSF 细胞学恢复正常，PCR 试验检测 HSV 可转阴性。无环鸟苷为目前治疗本病首选药物，该药能抑制病毒 DNA 复制，可以透过血脑屏障，也可迅速分布到全身组织和体液，约 15% 在肝脏代谢，75%～80% 自肾小球滤过和肾小管分泌，血浆半衰期为 2.5 小时。副作用为肾功损害。静脉滴速过快或剂量过大尤易出现，故对原有肾功障碍的患者宜适当减少剂量及静脉滴注速度。发病早期可同时应用氟美松 10～15mg/d．静脉滴注，有利于炎症及脑水肿的控制。颅压增高者可静滴甘露醇或速尿，并防止脑疝。抽搐发作应给予卡马西平或苯妥英钠，出现癫痫连续状态者可采用安定静脉缓慢注射。发生呼吸障碍者应及时考虑气管切开及应用人工呼吸机。此种危重患者，最宜进入监护病房（intensive care unit）抢救及治疗。本病在有效药

物治疗前死亡率高达70%左右，自无环鸟苷应用以来死亡率降至30%左右。对本症早期确诊，并得到合理治疗可以显著改善预后。对严重昏迷，发病4天以后才开始治疗以及年龄较高的患者预后较差。

（李大年 王翠兰）

临床病理讨论

病历摘要 女性，52岁。自入院前9天发热及头痛。入院检查：神志尚清晰，体温39℃，血压130/90mmHg，两瞳等大，双眼向左侧凝视，运动性失语，右侧偏瘫，双侧Chaddock征（±），颈有低抗感。腰椎穿刺（病后第9天）：脑压200mmH_2O，CSF呈淡红色，WBC 25×10^6/L，蛋白（+），糖4.4mmol/L，氯化物120mmol/L，细菌涂片（-）。脑CT示左大脑颞额叶及右额叶前下部大片低密度灶。

治疗经过 入院后给予激素、抗生素及脱水剂等治疗，当晚体温仍然39℃并转呈昏迷状态。左瞳大于右侧，出现频繁全身抽搐，又因喉中痰鸣，呼吸困难，而行气管切开及给氧。由于高热持续不退，全身抽搐发作频繁不停，昏迷逐渐加深，终因抢救无效，于住院第3天死亡。

病理检查 死后2小时行脑局部解剖。硬脑膜无异常，两侧大脑半球肿胀，左侧尤甚，脑表面血管充盈扩张，脑回增宽，脑沟变窄，左颞额部12.5cm×11.5cm及左额叶内侧面前2/3部份均为暗褐色炎性坏死区，左颞叶前部呈棕褐色及白色相间；右额叶眶面包括梭状回及眶回5cm×5cm，右颞后部4cm×2cm及右颞极下半部也呈暗褐色出血炎性坏死。冠状切面见右额叶内侧，左颞叶下，内侧皮质呈暗褐色并伸向皮质下白质中，触之较软。透明隔上部受压向右侧偏移，两侧小脑扁桃体可见与枕大孔相对应的压痕，左侧者较显著，脑室不扩大、脑干横切面及小脑放射状切面，未见异常。显微镜检查（HE，尼氏、LFB、PTAH）：软脑膜血管显著充血扩张，偶见软膜内出血。额叶眶面及内侧面、颞叶、枕叶、脚间池及延髓腹侧蛛网膜有少量炎细胞浸润，主要为淋巴细胞、单核细胞、中性多核白细胞，偶见格子细胞。上述部位的蛛网膜下腔有红细胞堆聚。突出的病变在脑主质：两侧额叶眶面及内侧面，左颞叶腹侧面，右海马及右枕叶距状裂等部位的皮质内可见弥散性大片灶性炎细胞浸润的坏死区域，有的炎性坏死区内混有红细胞。炎性浸润坏死区域主要含有淋巴细胞、单核细胞、中性多核白细胞，另有为数较多的坏变白细胞，偶见嗜伊红细胞，浆细胞和巨噬细胞。皮质中的出血灶内可见由炎细胞围绕的小血管并形成血管套。血管套由淋巴细胞、单核细胞及中性多核白细胞组成，偶见巨噬细胞。有的小血管壁肿胀坏死。在炎性坏死灶内的神经细胞碎裂消失，残存的神经细胞呈轻、中度急性肿胀，且细胞周围间隙加宽。额叶皮质神经细胞可见缺血性改变，其核消失，胞体变小，胞浆淡染，已近坏死。

右海马锥体细胞层的CA_1段锥体细胞数目显著减少，并有少数卫星现象，但CA_{2-4}段保持完好；左海马锥体细胞层各段已呈炎性坏死。整个脑室系统壁室管膜细胞形态正常，但在第三脑室及右颞角的室管膜下查见小灶性炎细胞浸润及坏死，其邻近有血管套。左大脑脚内侧软膜下脑质内有灶性炎性浸润及坏死，沿脑桥及延髓外侧软膜下有狭长炎性坏死带。在右海马锥体细胞层及右额多个锥体细胞均可查见核内嗜酸性包涵体。小脑软膜血管充盈扩展，但无炎性细胞浸润。右额叶内侧尸检组织单纯疱疹病毒PCR试验结果阳性（图16-12～17）。病理诊断：①单纯疱疹性脑炎；②癫痫连续状态；③小脑扁桃体疝。

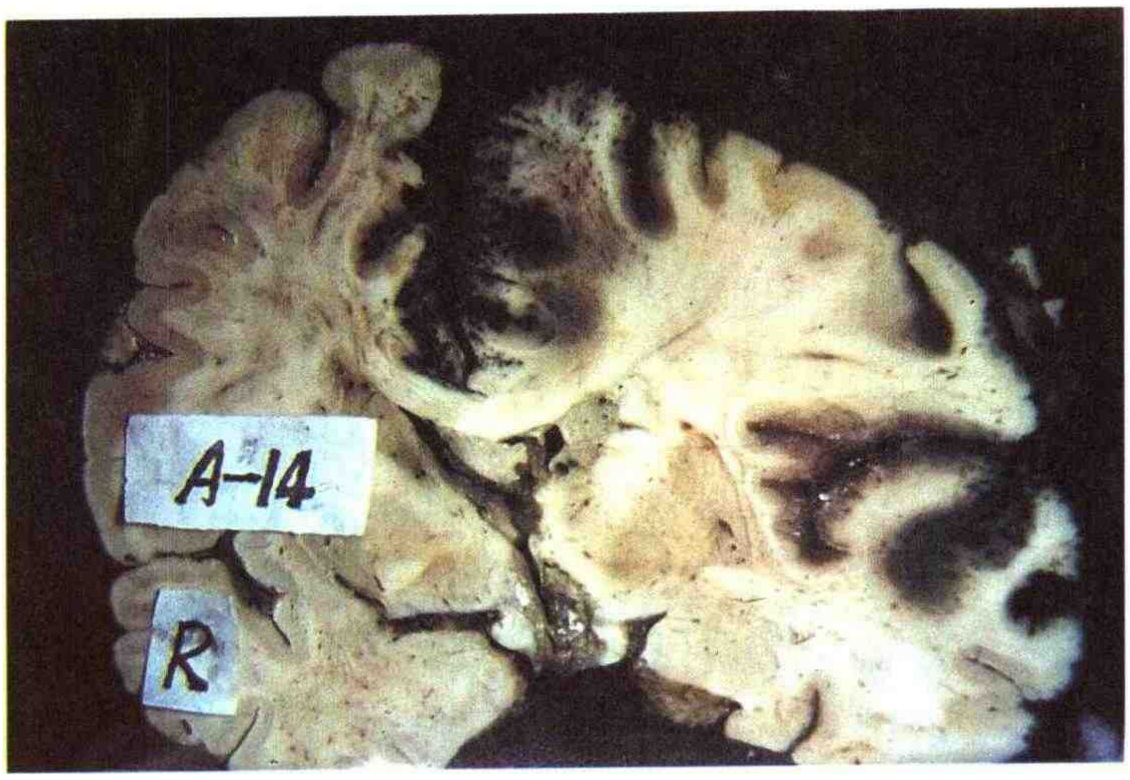


图 16-12　冠状切面示左额叶内侧及左颞叶上部皮质及皮质下棕褐色炎性坏死区域

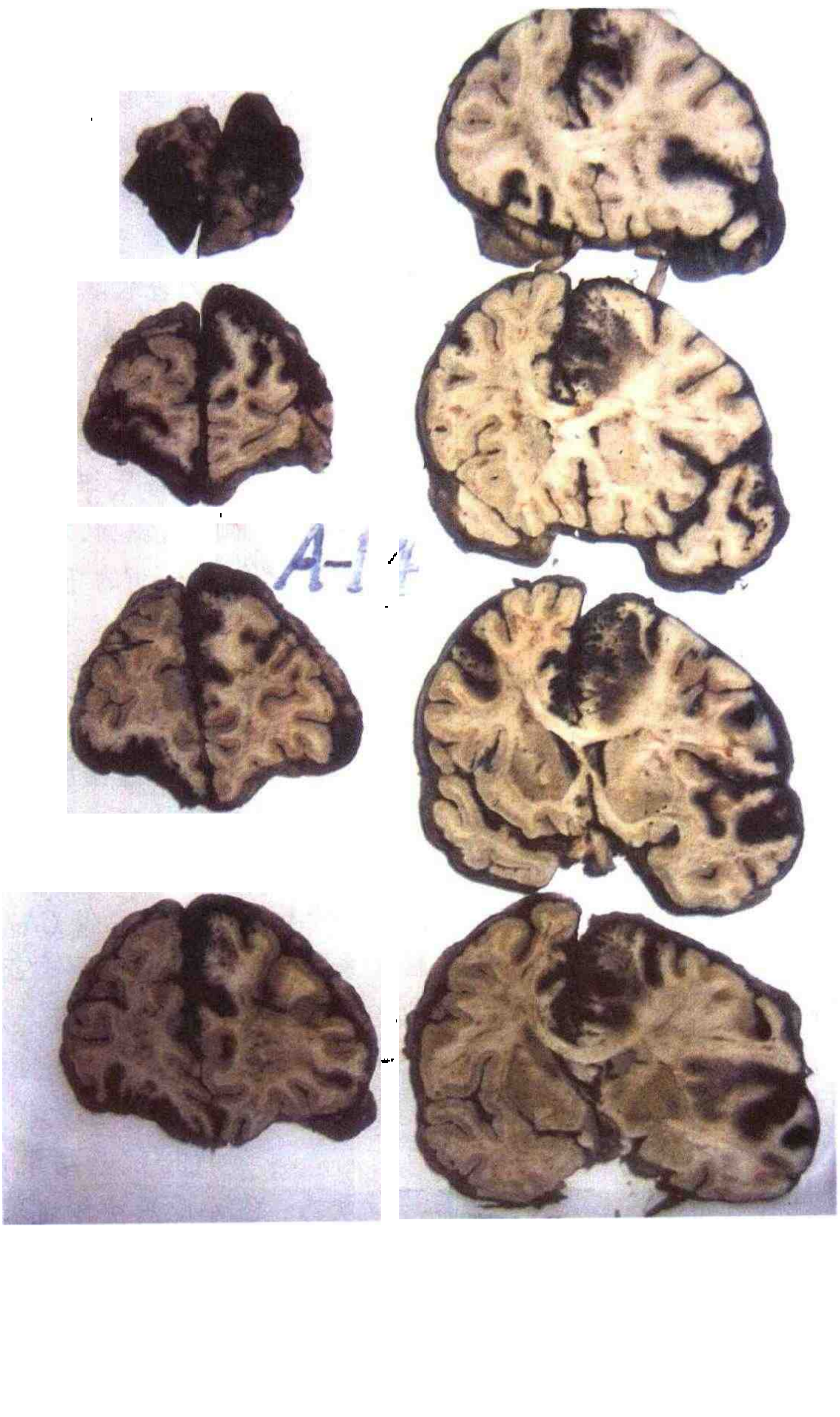


图 16-13　大脑半球连续冠状切面示双侧额极、右侧额叶眶面、左侧颞叶腹侧面皮质炎性坏死呈黑褐色

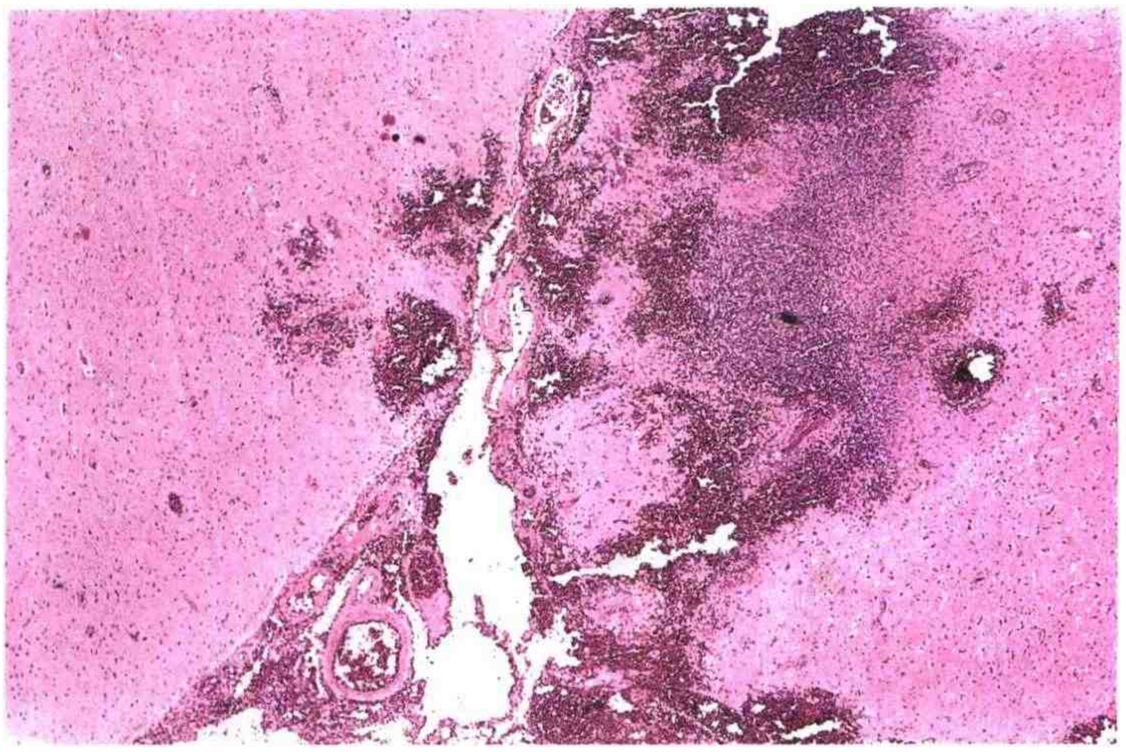


图16-14　右额叶眶面脑沟两旁皮质及皮质下炎性坏死及出血 HE ×100

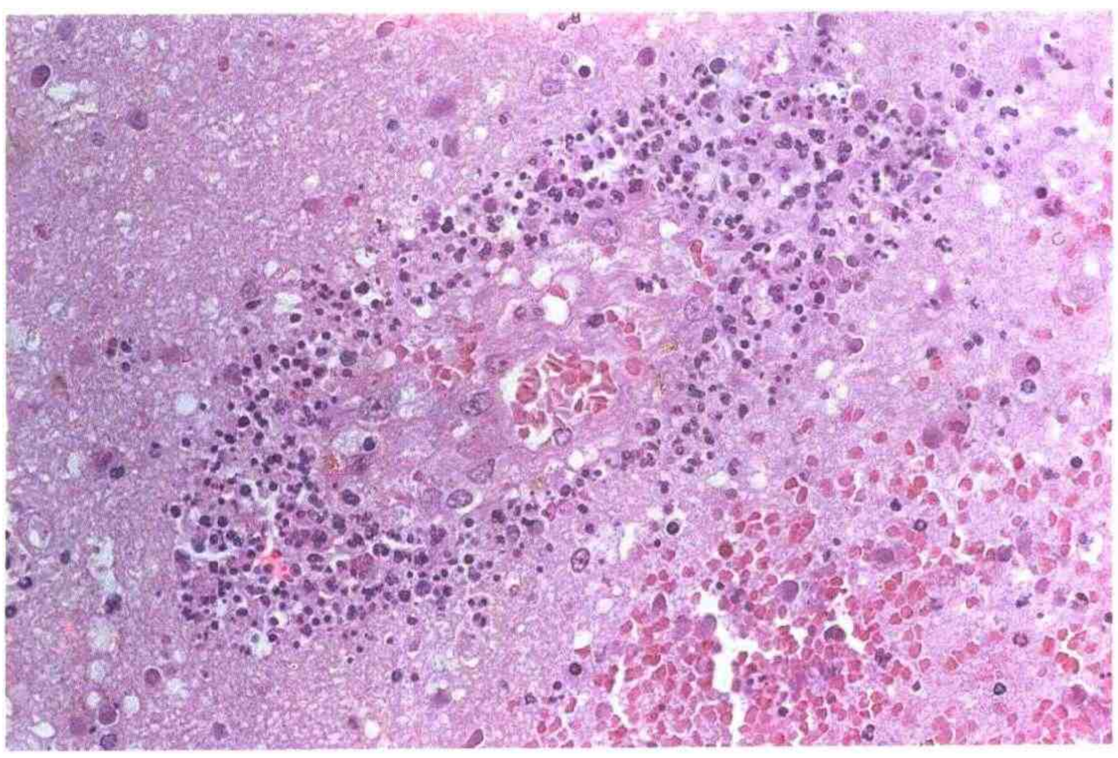


图16-15　左额叶皮质内血管周围炎细胞浸润 HE×200

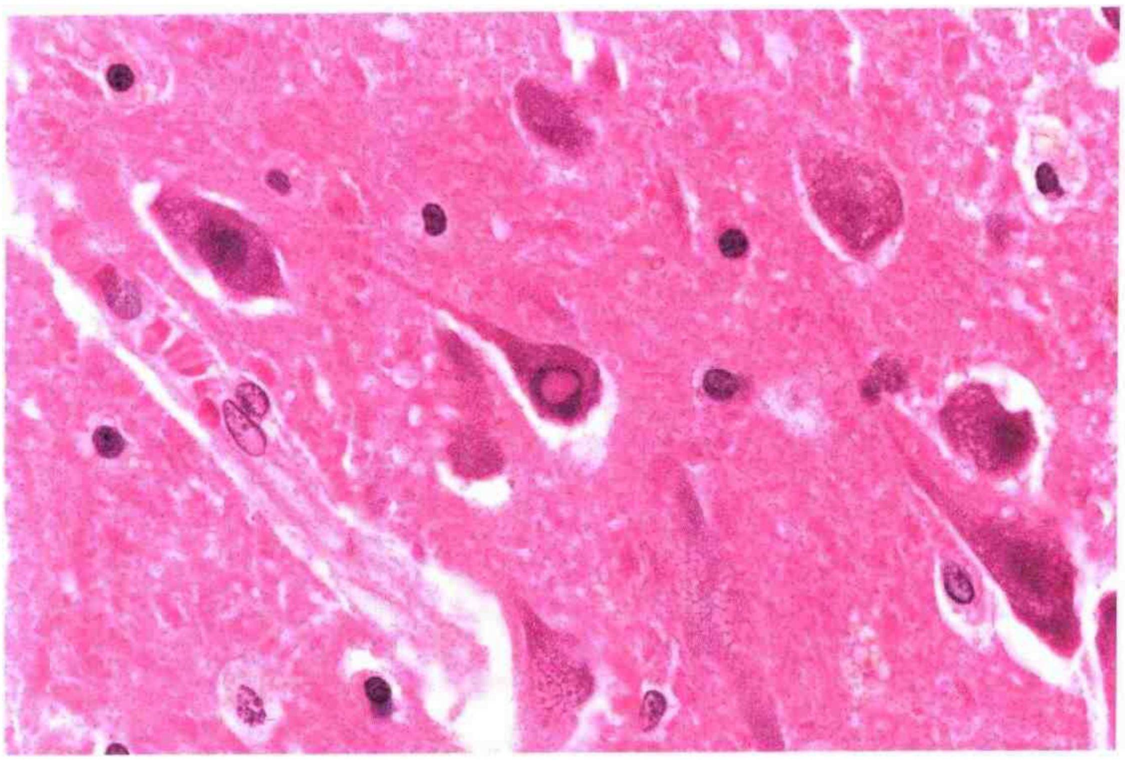


图 16-16 右海马锥体细胞层内示核内嗜伊红包含体（中央） HE ×600



图 16-17 右海马锥体细胞层 CA_1 亚区细胞显著脱失 尼氏 ×40

讨论 本例脑部病理改变：①主要受损部位在额叶眶面包括梭状回及眶回，额叶内侧面，颞叶中、上回及海马，且以皮质病变最为严重并伸向皮质下白质；②病变特点为上述部位皮质内多灶性炎性坏死，炎性区域内混以红细胞，脑质内并有点片状出血；③有的小血管壁肿胀坏死，并由淋巴细胞、单核细胞及中性多核白细胞等炎细胞围绕形成血管套；④软脑膜炎性浸润轻微；⑤在海马锥体细胞层及额叶的神经细胞查见嗜酸性核内包涵体，另在额叶尸检组织中经 PCR 试验检测 HSV 为阳性，故本例从病理学的特征性改变及病原学检查可以确诊为Ⅰ型单纯疱疹性脑炎。

本例在病理学鉴别诊断中应和化脓性脑炎（supperative encephalitis）相鉴别，后者为脑脓肿发展的最初阶段，但由于：①化脓性脑炎形成脓肿的部位多在白质，其原因是白质血

供远比皮质差；而本例受损区域皮质较重；②本例软脑膜肉眼观察未见浓性物质，镜下观察软膜炎性浸润极为轻微；③整个脑室系统壁的室管膜细胞，保持完好，其下脑主质却有炎性坏死灶；另在脑室内的脉络丛未见炎性改变，而这两个部位是化脓性脑膜炎常易累及的组织；④本例炎性坏死区域多有红细胞混于其中，而这种改变不易发生在化脓性脑炎脓肿形成的过程；⑤本例炎性坏死组织外围，未见形成脓肿壁的成纤维细胞（HE染色胞浆呈红色，PTAH呈黑色）、胶原纤维（PTAH染桔红色）和胶质纤维（PTAH染蓝黑色），因此本例可以排除化脓性脑炎的诊断。此外，本例因未查见结核性病理的特征性改变，故可排除结核性脑膜炎。对于海马锥体细胞层CA_1亚区细胞减少符合癫痫连续状态的病理改变。

本例住院时已是发病后第9天，虽经CSF检查符合中枢神经系统病毒性感染，但未能给予无环鸟苷治疗，因此，病情加重，昏迷加深，抽搐转呈癫痫连续状态，加以支持治疗不足，脑水肿控制也不理想，终于在住院后第3天死于脑疝及全身衰竭。有学者指出在发病后第4天才开始应用无环鸟苷治疗者，其预后即可变差，故提出只要发病之初已明确系感染性病变，并有局灶性脑部体征，若脑部影像学显示颞叶内侧、额叶腹侧及岛叶等部位受损，虽然尚无HSV感染的实验室证据也应开始按HSV脑炎处理，以免耽误治疗而影响预后。

（李大年）

第五节 病毒性脑膜炎

病毒性脑膜炎（viral meningitis）在本世纪50年代前后多称做无菌性脑膜炎（aseptic meningitis），这可能是由于患者有典型的脑膜刺激征而脑脊液检查采用涂片及培养方法找不到细菌和霉菌，病理形态学改变又和病毒感染相似的原故。随着病毒学研究特别是组织细胞培养，血及脑脊液感染病原学检测技术的发展，现已明确，本病大多数为肠道病毒感染，其次为腮腺炎病毒及淋巴细胞脉络从脑膜炎病毒，少数为疱疹性病毒包括单纯疱疹病毒及水痘带状疱疹病毒。此外，传染性单核细胞增多症病毒（Epstein - Barr virus，EBV）及巨细胞病毒（cytomegalovirus）等病毒偶可导致本症。

一、病因和发病机制

肠道病毒（enterovirus）是一种最小的无被膜RND病毒，可在污水中较长时期生存，人类为肠道病毒的天然宿主。肠道病毒一口进入人体可以进入细胞胞浆并破坏及杀死细胞。肠道病毒一般分为3种，即脊髓灰质炎病毒（poliovirus）、柯萨奇病毒（coxsackievirus）及埃可病毒（echovirus），此外，还有尚未分类的肠道病毒。脊髓灰质炎病毒主要引起脊髓灰质炎病，而柯萨奇病毒及埃可病毒成为病毒性脑膜炎最常见的病原，并在国内、外均有夏季及初秋小范围流行的报道。这几种肠道病毒均有许多亚型，如柯萨奇病毒有A型及B型，但两型均可引起病毒性脑膜炎，并偶可引起脑炎及急性小脑性共济失调。埃可病毒可在正常粪中经细胞培养分离出来，一般并不致病，埃可病毒有30余种血清型。肠道病毒进入机体内的途经主要是：粪→手→口，即经肠胃道传播，其次则经呼吸道。肠道病毒进入人体后，先在局部淋巴结内复制，为血行播散，在病毒血症的后期进入中枢神经系统，

并经脉络丛进入脑脊液。该病毒在人体内还可导致心肌炎、咽炎、肋间肌痛及皮肤等器官损害。导致病毒性脑膜炎的其他病毒如腮腺炎病毒，腺病毒及淋巴细胞脉络丛脑膜炎病毒等均经呼吸道传入体内。上述各种病毒虽然是病毒性脑膜炎最常见的病因，但也可导致脑炎或脑脊髓炎。由于脊髓灰质炎病毒及腮腺炎病毒在婴幼儿时期即加以预防控制，故非脊髓灰质炎性的肠道病毒成为主要导致病毒性脑膜炎的病因。

二、病 理

脑部大体观察一般均无特殊异常，可见脑表面血管充盈及脑水肿的表现。病变主要在软脑膜，可查见蛛网膜有单核细胞浸润，大脑浅层可有血管周围炎细胞浸润形成的血管套，但深层脑及脊髓组织无炎性改变和神经细胞坏死的证据。

三、临 床 表 现

由柯萨奇病毒或埃可病毒所致的病毒性脑膜炎，临床表现相似。婴幼儿，儿童及成人均可患病。起病急性或亚急性，发热、头痛、恶心、呕吐、腹痛、腹泻、喉痛、全身无力，较快出现颈部强直及典型的脑膜刺激征如 Kernig 征阳性。重者可出现昏睡等神经系统损害的症状。少数患者出现唇周疱疹应考虑是否为疱疹性病毒所致，腮腺肿大者当应考虑有腮腺炎病毒感染的可能。

实验室检查：周围白细胞计数正常或轻度升高。脑脊液检查外观无色透明，压力正常或稍高，WBC 轻至中度升高，一般在（25～250）$\times 10^6$/L 左右。发病后 48 小时内中性多核白细胞为主，但迅速转为单核细胞占优势。蛋白轻度增加，糖正常，氯化物偶可降低。

影像学检查：脑部 CT 或 MRI 一般无异常。

四、诊断及鉴别诊断

根据临床起病比较迅速，以发热、头痛为主，有脑膜刺激征，CSF 检查无色透明，WBC 呈轻、中度增多，且以单核细胞为主等改变，若患者缺乏脑主质损害的证据，不难考虑为病毒性脑膜炎。但仅就临床表现完全排除病毒性脑炎并非易事，特别是病情严重，发生神志障碍及抽搐者，即使脑部影像学检查提示脑主质并无损害也难完全排除。夏秋季发病者应和日本乙型脑炎鉴别，后者脑 CT 或 MRI 多有基底节区病变。散发的患者在和单纯疱疹性脑炎鉴别时，除注意后者唇周常有疱疹外，脑 CT 和 MRI 常示颞叶及额叶腹侧有显著的损害。此外，尚须和结核性脑膜炎，霉菌性脑膜炎，梅毒性脑膜炎及细菌性脑膜炎鉴别。

既往在病原学的诊断中，多借血、CSF、咽拭子进行病毒细胞培养及分离，但需时且阳性率并非理想。目前多采用血清学检测柯萨奇、埃可及单纯疱疹等病毒抗体进行确诊，一般须在发病后数日方能测出阳性结果，且抗体可在血中存在数周。另从 CSF 或血中采用聚合酶链反应（PCR）技术检测病毒也有助于确诊病原。

五、治疗及预后

病毒性脑膜炎由柯萨奇或埃可病毒所致者，一般采用激素氟美松静脉滴注以控制炎性反应，成人剂量为 15mg/d，儿童酌减。早期适量应用甘露醇及速尿脱水剂可减轻脑水肿

症状。当考虑尚难排除单纯疱疹病毒或水痘带状疱疹病毒感染者，应及时应用抗病毒制剂如无环鸟苷（acyclovir），剂量为 10mg/kg 体重，每 8 小时静脉滴注一次，一般用药 2～3 周。对发生呼吸困难，吞咽障碍及抽搐的患者应对症采用呼吸机，鼻饲饮食及药物处理。因肠道病毒感染所致者，一般病程比较良性，预后较好；单纯疱疹病毒所致者，若未及时采用药物治疗则预后较差。

临床病理讨论

病历摘要 男性，28 岁。患者于入院前 25 天头痛，呈持续性，以后枕部为重，并伴恶心及乏力。8 小时前发热，头痛加剧，不敢转动颈部，3 小时前开始意识不清并出现频繁全身性抽搐。入院检查：昏迷状态，体温 38℃，呼吸 21 次/min，血压 130/78mmHg。眼底正常，双眼球固定，其余脑神经外观无异常，颈稍硬，双侧 Kernig 征（±）。因频繁抽搐，腰椎穿刺失败，改行脑室穿刺：压力 210mmH_2O，无色透明，WBC 58×10^6/L，单核细胞 80%，中性粒细胞 20%，蛋白（±），糖及氯化物正常。

治疗经过 立即给予甘露醇及速尿脱水剂，并静脉滴注氟美松 15mg/d，3 天后神志一度转清醒，但仍时有全身性抽搐，并发现吞咽咳呛及肢体活动困难，体温仍在 38℃左右，两天后，突然呼吸及心跳停止死亡。

病理检查 大体观察两侧大脑半球对称，脑表面血管充盈扩张，脑回增宽，脑沟变浅，两侧小脑扁桃体可见与枕骨大孔相对应的压痕。脑部切面未见异常。显微镜观察（HE、尼氏、Loyez 髓鞘及 PTAH 染色）：左顶叶、颞叶、右大脑脚内侧及小脑沟皮质内的蛛网膜血管充盈有较多的单核细胞浸润，以大单核、淋巴细胞为主，偶见中性多核及嗜伊红细胞（图 16-18）。大脑各叶皮质分层清晰，大脑、脑干及小脑主质内未见血管周围袖套状炎细胞浸润，神经细胞无坏死及噬节现象。仅见两侧海马锥体细胞层 CA_1 亚区细胞显著减少。病理诊断：①病毒性脑膜炎；②小脑扁桃体疝。

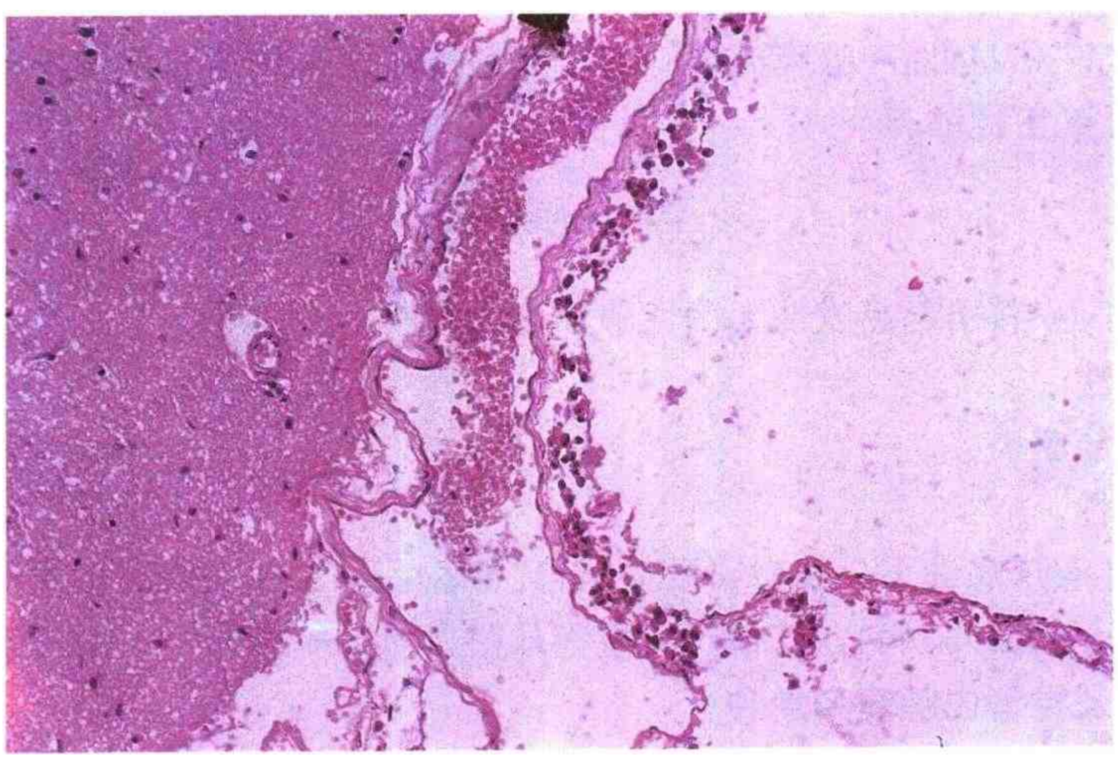


图 16-18 右顶叶蛛网膜炎细胞浸润，以单核及淋巴细胞为主 HE × 150

讨论 本例脑部炎性改变仅限于顶叶，颞叶，左大脑脚及小脑的软脑膜，且以单核细胞为主，而脑主质内未见炎性浸润和血管套形成故符合病毒性脑膜炎的病理诊断。在鉴别诊断中若发现颞叶内侧，额叶腹侧及扣带回等部位呈急性坏死性炎性病变以及在神经细胞查见嗜酸性核内包涵体则属典型的单纯疱疹性脑炎；若在基底节及丘脑部位查见神经细胞变性、坏死及噬节现象则为日本乙型脑炎的典型改变。本例海马锥体细胞层 CA_1 段细胞减少系由于死亡前癫痫持续状态引起的脑部继发性损害，本例死因和小脑扁桃体疝有重要关系。

我们以前曾发现 1 例相似的尸检病例，并做为临床病理讨论发表（临床神经病学杂志，1994，7:189），旨在引起同道的关注：①病毒性脑膜炎与病毒性脑炎仅从临床表现难以鉴别；②对此类患者应尽早明确病原诊断，包括 CSF 及血清检测病毒抗原及抗体；③对重症患者，若疑为病毒性感染，应尽早应用抗病毒制剂如无环鸟苷等治疗，同时进行病原学的诊断，以免耽误病情；④夏秋季发病者以肠道病毒感染者多见，其病程虽较良性，但仍有严重的患者，应做好宣传预防工作。

（李大年）

第六节 复发性无菌性脑膜炎

复发性无菌性脑膜炎（recurrent aseptic meningitis）系指脑膜炎呈反复发作，发作时出现发热、颈部强直等脑膜刺激征，同时脑脊液检查主要呈淋巴细胞增多及蛋白轻度增高，一般历时数日迅速自然缓解，在发作间歇期症状完全消失，脑脊液也完全恢复正常，其病程良性，可反复发作达数年之久。本病最早由 Mollaret（1944）描述。因当时脑脊液采用格兰（Gram）氏染色及细菌培养未能发现病原体，故称为“无菌性脑膜炎”，但也曾推测和病毒感染有关（Mollaret，1952）。此后，以 Mollaret 复发性脑膜炎报道的一些病例，其病原及临床表现多种多样。近日 DeBiasi 及 Tyler（2000）将引起复发性无菌性脑膜炎的病因分为 9 类。并建议对 Mollaret 脑膜炎这一名称应专指那些采用适当的诊断措施，尚不能弄清病因的复发性无菌性脑膜炎。

一、病因和发病机制

DeBiasi 及 Tyler 将引起复发性无菌性脑膜炎的病因分类如下：

（一）特发性

即 Mollaret 脑膜炎。

（二）感染性

病毒（单纯疱疹病毒Ⅰ、Ⅱ型，肠道病毒、Epstein - Barr 病毒、人类嗜 T 淋巴病毒 - 1（HTLV - 1）及 Kikuchis 病），其他（新型隐球菌、伯氏疏螺旋体、Whipple 病）。

（三）颅内及椎管内肿瘤和囊肿

上皮样及皮样囊肿和肿瘤（颅咽管瘤、垂体脓肿、垂体腺瘤、胶母细胞瘤、室管膜瘤、神经管性囊肿、神经上皮性囊肿），动静脉畸形（Galen 静脉血管瘤、海绵状血管瘤）。

（四）药物性及化学性

非类固醇性消炎止痛药（布洛芬、萘普生、sulindac、tolmelin），杀菌剂（磺胺类药物

新诺明、青霉毒、cephalosporins、异烟肼、ciprofloxacin)，其他（OKT_3、IVIg、酰胺咪嗪)。

(五) 复发性炎性疾病

家族性地中海热、婴儿炎性多系统疾病。

(六) 结缔组织病

系统性红斑狼疮、结节病、多发性多软骨炎、混合性结缔组织病。

(七) 葡萄膜脑膜炎性综合征

小柳－原田综合征、白塞氏综合征。

(八) 补体和免疫球蛋白缺乏症

补体调节蛋白因子 I 缺乏症、IgG 亚类 3 缺乏症。

(九) 杂类

Ferrol－Besnier 病、伴有神经缺损及脑脊液淋巴细胞增多性头痛。

DeBiasi 及 Tyler 指出最常见的病因是单纯疱疹病毒和药物及化学物质所致，其次为颅内肿瘤及囊肿、系统性红斑狼疮、结节病及白塞氏病；罕见的病因为家族性地中海热、葡萄膜脑膜炎性综合征（小柳－原田综合征）及补体和免疫球蛋白缺乏症。

除 Mollaret 复发性脑膜炎外，其他各种病因导致脑膜炎发病的机制，分别和患者机体的免疫状态，病原在体内的潜伏，病原感染的可能性，应用的药物和化学制剂有着重要的关系。对 Mollaret 脑膜炎的免疫学研究未发现恒定的结果，而是大多数患者免疫功能正常，有些只在发作期脑脊液 IgG 增高，IL－6，TNF－2 或前列腺素 E_2 增高，但其意义不明。

二、临床表现

本病多见于儿童及成人，男女均可患病。Evens（1993）将以往文献中近 50 例 Mollaret 脑膜炎的临床表现做过描述：大多数起病为突然发热、恶心、呕吐、肌痛、头痛并出现脑膜刺激征如 Kernig 及 Brudzinski 征阳性。出现局灶性神经征候者罕见，仅个别报道出现短暂性神经障碍如抽搐、幻觉、谵妄、昏迷、复视、瞳孔不等大、脑神经瘫痪及病理征，但这些症状出现时，应考虑其他诊断。症状在几小时内达高峰，持续数小时至 1 周，然后症状及体征完全消失，脑脊液也恢复正常。两次发作的间隔时间由几天或几周至数月或数年，整个病程最长者有报道可达 28 年，其间至少发作 13 次（Tyler 等　1983)。

实验室检查　主要在脑脊液中出现淋巴细胞增多，蛋白轻度升高而糖含量正常。但在病后最初 24 小时内可呈多核白细胞和淋巴细胞相混合。有些患者半数以上的细胞大，呈单核样，称 Mollaret 细胞，并在 24 小时后迅速减少。其直径 $18\mu m \pm 3\mu m$，为不规则圆形，胞浆不清晰，有细微空泡（Evens　1993)，易碎，若不在发作早期取脑脊液并立即检查可能难的发现。Mollaret 推测这种细胞来源于内皮。其后一些著者经电镜及免疫细胞化学研究指出这种 Mollaret 细胞实际上属于单核细胞/巨噬细胞系统，为具有活性的单核细胞。另有学者发现这种细胞来自第 3 脑室皮样囊肿（Szabo 等　1983）和小脑延髓池神经皮样囊肿的脱落细胞（Kuroda 等　1991)。Mollaret 细胞并非 Mollaret 脑膜炎患者必定出现，也非该病特有的病理性表现。此外，有些患者周围血白细胞增多及血沉增高。

在非 Mollaret 脑膜炎病因的患者，其临床表现则根据不同的病因出现相应的基本症候，如系统性红斑狼疮有面部蝶形红斑或盘状红斑，皮肤对日光过敏，肾脏损害，血中找到狼疮细胞和抗 ds DNA 抗体阳性及 Sm 抗体阳性等诊断依据；单纯疱疹病毒所致者应在脑脊

液中经 PCR 检测发现病原或在血中该病毒抗体呈阳性反应等。

三、诊断及鉴别诊断

在复发性无菌性脑膜炎的诊断中，如果是 Mollaret 脑膜炎，一般根据患者反复发作，每次起病迅速，出现发热、脑膜刺激征以及脑脊液单核细胞增多，历时数日至数周，虽然未曾给予特殊处理，也能自行缓解已可诊断。但必须和可以采用现代诊断技术查明病因的一些可能复发的慢性脑膜炎相区别。如单纯疱疹病毒和 Epstein – Barr 病毒可能在同一患者多次引起由同一病毒所致的脑膜炎；但也有每次复发脑膜炎是由不同病毒所致者。这些均须采用 PCR 扩增技术，检测脑脊液病原方能诊断。又如头皮内的小脓肿可能成为穿透颅骨的病灶，并成为导致复发性细菌性脑膜炎的病因等。

四、治疗及预后

对复发性无菌性脑膜炎的治疗应视病因而定。由于 Mollaret 脑膜炎的病因未能明确，故尚无针对性极强的治疗对策，典型者可自然缓解，故其病程比较良性。一般认为复发性无菌性脑膜炎的病因和病毒感染，特别是单纯疱疹病毒关系密切，故应积极从病毒学诊断技术寻找病原，如能肯定为单纯疱疹病毒感染，即应采用无环鸟苷静脉滴注治疗，剂量可按本章第四节单纯疱疹性脑炎的治疗方法进行。并在发作间歇期口服无环鸟苷片剂预防再发（Bergstrom 等，1990）。抗病毒新药如 valacyclovir 或 famiciclovir 更有利于口服后吸收。由于其他原因引起的复发性无菌性脑膜炎，应根据不同病因采用不同的方法进行系统性治疗以免再次复发。

（李大年）

临床病例讨论

病例 1

病历摘要　男性，18 岁，学生。因间歇性头痛、发热、抽搐，8 年昏迷 3 次于 2001 年 6 月 25 日入院。患者于 1993 年 7 月 10 日受凉后头痛、发热、流涕，服用“感冒通”治疗，两天后突发意识丧失、头后仰、双眼上视、口吐白沫、四肢抽搐，两分钟后清醒，但精神差，烦躁不安，很快又昏迷以“病毒性脑炎”收住小儿科。查体：体温 39℃，浅昏迷，双侧巴氏征（+），颈稍抵抗。脑脊液无色透明，蛋白含量（+），细胞数：160 × 10^6/L，中性粒细胞 60%，单核细胞 40%，氯化物 84mmol/L，葡萄糖 2.8mmol/L。颅脑 CT 正常。给予 20%甘露醇、氟美松 5mg/d、干扰素 2.5 万 U/d、青霉素 320 万 IU/d 治疗。3 天后清醒，但仍神志恍惚，又 2 天后完全恢复正常。1996 年 7 月 6 日再次头痛、发热，即服感冒通，10 小时后抽搐、昏迷入院。查体：体温 40.3℃，浅昏迷，双眼上视，四肢肌张力增高，双侧巴氏征（+），颈软。脑脊液血性（穿破血管），白细胞 400 × 10^6/L，未分类，蛋白含量（+ +），氯化物 112mmol/L，糖大于 2.8mmol/L。颅脑 MRI 正常，视觉诱发电位正常。给予 20%甘露醇、氟美松 10mg/d、干扰素 100 万 U/隔日肌内注射一次，自第 3 日加用无环鸟苷静脉滴注 1.0g/d 治疗。第 2 天出现左侧肢体瘫痪，第 4 天清醒，有视幻觉，第 6 天意识及肌力完全恢复正常。2001 年 6 月 24 日受凉后头痛、发热、服用“感冒通”4 粒/次，每日 3 次治疗，次日突发抽搐、意识不清，抽搐历时 1 分钟停止，但意识

仍不清而入院。入院查体：体温38.4℃，脉搏96次/min，呼吸25次/min，血压160/110mmHg。浅昏迷，皮肤黏膜无皮疹，压眶四肢均可活动，双侧巴氏征（+），颈部拮抗明显。给予20%甘露醇、氟美松10mg/d、无环鸟苷1.5g/d静脉滴注，10天为一疗程，共两个疗程。住院第3天出现右侧肢体偏瘫，第4天清醒，有视幻觉，继而迅速好转，3天后神经系统检查完全正常。

辅助检查　白细胞7.94×10^9/L，中性粒细胞76%，淋巴细胞16%。免疫球蛋白IgA：2.38/L（2.7~4.0），IgG 10.94/L（7~15），IgM 2.14/L（0.4~2.6）。抗核抗体阴性。先后两次血HSV-1/HSV-2G、IgG 1:100（+），HSV-1/HSV-2M、IgG 1:10（-）。住院第3天查CSF压力400mmH_2O，无色透明，白细胞10×10^6/L，蛋白定量小于0.4g/L，氯化物112mmol/L，糖大于2.8mmol/L。颅脑MRI正常。

讨论　本例8年间3次在同一季节、几乎均以相同形式发病。以头痛、发热、意识障碍、抽搐、脑膜刺激症为主要症状及体征。3次的治疗虽不尽相同，但病情均于3天后迅速好转，1周内完全恢复正常，不留后遗症，符合复发性无菌性脑膜炎的诊断。本症于1944年由Mollaret最早提出曾称为Mollaret复发性脑膜炎。患者病程中出现的抽搐发作、可逆性偏瘫、视幻觉，考虑与炎症刺激、一过性血管痉挛、脑水肿可能有关。此外，MRI正常，提示并无持久的脑实质损害。根据DeBiasi及Tyler对复发性脑膜炎的病因学分类，我们尽可能寻找病因。本例患者先后两次血HSV-1/HSV-2G IgG1：100（+），因此认为其病因系单纯疱疹病毒I型感染，这也是复发性无菌性脑膜炎最常见的病因。为预防复发，我们给予无环鸟苷治疗两个疗程以彻底清除隐藏病毒。另外，患者在3次发病前均有服用“感冒通”史，感冒通主要成分为双氯芬酸，属非类固醇性消炎止痛药，也可能是引起复发性无菌性脑膜炎的病因之一，为慎重起见，劝患者勿再服用此类药物。

（上述病例由山东省淄博市中心医院神经内科徐福平主治医师提供及讨论）

病例2

病历摘要　男性，20岁，农民。因复发性头痛、高热、有时伴抽搐发作，19年9次发病，于1993年10月18日入院。患者1周岁时因“感冒”发热达39℃出现四肢抽搐，经用激素及抗生素治疗数日痊愈。13岁时又因“感冒”发热达40℃，并有抽搐发作，经激素及抗生素治疗，仅1天后病情缓解。自15岁以后，每年发病1次，无季节规律，每次均有高热、头痛、恶心及呕吐，少则1天，多则2~3天，缓解后一切如正常人。曾数次在发病时行腰椎穿刺查CSF均诊断为“脑膜炎”。1992年12月31日（本次入院前10月余）又发病，并住入某医院，腰穿查CSF：外观混浊，WBC $6\ 800\times10^6$/L，中性粒细胞0.88，单核细胞0.12，蛋白定性（+++），蛋白定量2.1g/L，糖及氯化物正常，诊断为“化脓性脑膜炎”，经治疗迅速痊愈。患者足月顺产，无脑部外伤及过敏史。入院检查：青年男性，营养发育良好，精神智力正常，体格及神经系统检查未见异常。

住院经过　入院后生活行为正常，先后做血、尿、粪常规，血生化、脑电图、脑诱发电位检查均无异常。脑CT示枕叶0.6cm×0.9cm小低密度灶。于住院第13天行腰椎穿刺查CSF结果正常。但在住院第14天晨3时突然畏寒，发热38.9℃，头痛。1小时后体温升至39.4℃并呕吐2次，呈喷射性，继而头痛加剧，神志恍惚。查体发现颈部明显抵抗感，双侧Brudzinski征（+），双侧巴氏征（+），立即给予先锋霉素、激素及脱水剂治疗，历时3天病情完全缓解（由于患者拒绝腰椎穿刺，未能及时检查CSF）。但在发病后第17

天，再查CSF结果为：脑压正常，WBC 20×10^6/L，小淋巴细胞0.98，单核细胞0.2，蛋白0.05g/L，寡克隆区带（-），糖及氯化物正常。同日查脑MRI示双侧基底节各有一小点状长T_1及长T_2异常信号，影像学诊断为"基底节小软化灶。"继续留院观察20天，未再发病而出院。出院诊断为复发性无菌性脑膜炎（以Mollaret脑膜炎可能性大）。

讨论 患者发病自1周岁开始，病程19年中有9次发病，若自13岁开始计算，则8年间有8次发病。患者在1周岁及13岁发病时曾出现抽搐发作，以后每次发病不伴抽搐，可能与年龄小，脑发育尚不及成人有关。根据本例病情特点：①脑部炎性损害呈多次复发性；②每次发病迅速，历时1~3天，即使不予治疗也能自行缓解；③CSF改变符合炎症特征；④以脑膜刺激征为主，故符合"复发性无菌性脑膜炎"的诊断。

根据DeBiasi等（2000）描述，特发性即Mollaret脑膜炎者，其CSF白细胞数可高达数千个/ul，且在发病头24小时内中性多核及淋巴细胞可混合存在，本例与此相似。由于大多数患者并无免疫异常，借以解释反复发作的可能性。自从MRI问世以来对颅内上皮样或其他肿瘤导致的复发性无菌性脑膜炎已较易诊断，但本例MRI仅显示双侧基底节区小软化灶，故非肿瘤性，也非小脓肿的表现，就其性质可能与小血管病变有关。在病因诊断中尚应注意和下列两种细菌性感染鉴别：①李司特菌脑膜炎（Listeria monocytogenes meningitis）。该病为李司特菌感染脑膜所致，可起病突然，以发热、头痛及有明显脑膜刺激征为主要表现，可伴意识障碍及抽搐，本例与其酷似。但该病以1岁以下或50岁以上发病多见，如成人发病多数伴有恶性肿瘤、结缔组织病、肝硬化、乙醇中毒、糖尿病、医源性免疫抑制（如器官移植后）。脑脊液虽然白细胞数增高，但有时可查到革兰氏阳性小杆菌，且培养率较高。该病比较凶险，病死率在90%以上，很少有复发；②再发性细菌性脑膜炎。该病系指化脓性脑膜炎治疗后又出现脑膜炎的症状、体征及脑脊液改变的病例，占化脓性脑膜炎约0.28%~2.5%。多数患者在30岁以下，再次发病与首次治疗时间相隔为2个月~25年，约40%的病例间隔时间小于6个月。再发临床表现与首发时相似，但该病多次反复发病者少见，且多伴有颅脑解剖缺损（如颅脑外伤、脑脊液漏、中耳畸形等）或免疫功能低下（如大量应用激素、免疫器官功能异常等）。此外，多存在脑实质及脑神经受损征象而与本病例不甚一致。由于本例限于当时条件未能做感染病原学检测故病因不明确。仅就所获临床资料可能属特发性Mollaret脑膜炎。

（上述病例由山东煤矿总医院神经内科陈维法主任医师提供及讨论）

第七节 真菌性脑膜炎

一、新型隐球菌性脑膜炎

新型隐球菌性脑膜炎（cryptococcus neoformans meningitis）是由新型隐球菌感染脑膜或/和脑实质所致。由于其症状的不典型性及治疗的不规范，误诊率及死亡率仍较高，加以近年来随着广谱抗生素、激素、免疫抑制剂的广泛应用，免疫缺陷性疾病及器官移植患者的增加，该病罹患率亦呈增长趋势。

（一）病因和发病机制

新型隐球菌呈圆形或卵圆形，外裹由细胞壁和荚膜组成的被膜，广泛存在于土壤、蔬菜、牛奶、草地、蜂巢及鸽粪中，鸽可能是主要传染源。新型隐球菌多由呼吸道吸入，并

产生一种胞外磷脂酶 B，破坏肺泡中的表面活性物质，进而改变肺组织的物理特性，使菌体较易在肺内形成病灶，数月内经血行播散至脑或脑膜引起炎症反应。另有约 1/3 患者经皮肤、黏膜、消化道传染。多糖荚膜是构成荚膜毒性的最主要成分，它主要通过介导对吞噬细胞的抑制（陈裕充，2000），减少诱发特异性 T 淋巴细胞反应。研究发现荚膜厚度与其抗吞噬能力呈正相关，且主要与荚膜多糖的高分子量片断有关。此外，多糖荚膜还通过激活补体、抑制吞噬细胞释放细胞因子 IL-6 和 IL-1β 等抑制机体免疫反应，使菌体逃避宿主防御系统的清除而致病。黑素是隐球菌另一重要致病因子，它的产生与细胞壁的膜结合酚氧化酶有关，大脑中丰富的儿茶酚胺可作为其重要的作用底物，推测可能是隐球菌对中枢神经系统有高度亲和力的原因之一。黑素的毒性作用主要是抗自由基，国外研究发现，一个隐球菌细胞产生的黑素足以清除大量由激活的巨噬细胞产生的细胞氧化剂（桑红，2000），在体内它通过清除超氧化物和其他氧化物，保护酵母细胞免受宿主细胞产生的氧化物的破坏。此外，黑素还有抵抗紫外线的抗真菌效应、降低二性霉素 B 的敏感性等作用，可能是导致隐球菌在体内持续蔓延、难以治愈的原因之一。

长期大量应用广谱抗生素、免疫抑制剂、抗癌药物、接受器官移植术及白血病、AIDS、淋巴肉瘤、系统性红斑狼疮、结核病、糖尿病等患者成为该病主要易感人群，当机体免疫功能低下时，隐球菌在脑内繁殖并产生大量抵抗宿主防御反应的毒性因子，引起隐球菌性脑膜炎或脑膜脑炎。基底部蛛网膜下腔内大量渗出物造成的黏连，导致多数脑神经受损，严重者引起梗阻性脑积水。

（二）病理

大体显示脑膜血管充血，脑回增宽、脑沟变浅，软脑膜混浊不清，尤以脑底部为重。桥池、视交叉池、小脑延髓池、外侧沟、脑底部及扩张的蛛网膜下腔内，可见黄色黏稠呈冻胶样的渗出物。脑沟、脑池或脑主质内可见小颗粒状结节或囊状物，内有胶样渗出物。镜下胶样黏液中可见大量隐球菌，部分被多核巨细胞吞噬。脑主质、脑膜及蛛网膜下腔内有大量以淋巴细胞、单核细胞、多核巨细胞为主的炎性细胞浸润，发病缓慢者可见由大量成纤维细胞和毛细血管组成的肉芽肿及小脓肿。国内报道（郑建仲等，1999）一组隐球菌性脑膜炎尸检病例，发现小动脉周围有炎性细胞浸润，并有脑主质内出血及多处软化坏死灶。

（三）临床表现

各种年龄均可发病，20～40 岁青壮年最常见。多呈亚急性或慢性起病，少数急性起病。首发症状常为间歇性头痛、恶心及呕吐，伴低热、周身不适、精神不振等非特异性症状。随病情发展，头痛渐加重转为持续性、精神异常、躁动不安，严重者出现不同程度意识障碍。约半数伴脑神经受损，以视神经最常见，其次为第Ⅷ、Ⅲ、Ⅶ、Ⅵ脑神经。部分出现偏瘫、抽搐、失语等局灶性脑组织损害症状。脑膜刺激征为早期最常见的阳性体征，晚期可出现眼底水肿、锥体束征等。

实验室检查：脑脊液：压力增高，外观微混或淡黄色，蛋白含量轻～中度升高。细胞数增多，多在 100×10^6/L 左右，以淋巴细胞为主。氯化物及葡萄糖多降低。脑脊液涂片墨汁染色可直接发现隐球菌，菌体呈圆形，无核，荚膜染色较淡，为双层反光圈，菌体大小不一，可见颗粒状物质，出芽菌体呈葫芦状或哑铃状。

免疫学检查：乳胶凝集（LA）试验：可检测感染早期血清或脑脊液中隐球菌多糖荚

膜抗原成分，此方法较墨汁染色具有更高的特异性和敏感性，脑脊液检测阳性率可高达99%。若抗原阳性滴度>1:8，即可确诊为活动期隐球菌脑膜炎，且其滴度与感染程度多呈正比。有人认为新型隐球菌抗原酶联免疫测定比LA更快速、更优越。

影像学检查：颅脑CT缺乏特异性，40%~50%显示正常，其阳性率与病程的不同阶段有关，病程越长，阳性率越高。可见脑室扩大、脑积水、脑膜强化及脑实质内不规则大片状、斑片状或粟粒状低密度影，少数显示小梗死灶或出血灶。颅脑MRI可显示脑实质内T_1呈低信号、T_2高信号的圆形或类圆形肿块、血管周围间隙扩大，部分呈多发粟粒状结节样改变。

（四）诊断与鉴别诊断

有长期大量应用抗生素、免疫抑制剂及免疫低下性疾病如AIDS、淋巴瘤、白血病、器官移植等病史，亚急性或慢性进展的头痛、喷射性呕吐、脑神经受损及脑膜刺激征，脑脊液蛋白定量增高、氯化物及葡萄糖降低者，应考虑本病。临床确诊需在脑脊液中找到新型隐球菌，由于其检出率受病灶部位、病程发展阶段等影响，故对可疑或久治不愈反复发作的脑膜炎，应反复作脑脊液墨汁染色、培养或动物接种以寻找病原。通常墨汁染色阳性率较低，故需尽早应用脑脊液乳胶凝集（LA）或抗原酶联免疫测定法检测隐球菌抗原，以提高早期诊断率。本病临床表现、脑脊液常规、影像学特点等与结核性脑膜炎极为相似，两者鉴别需依靠病原学证据。另外，还应与病毒性脑炎、脑脓肿、颅内肿瘤、脑囊虫病等相鉴别。

（五）治疗及预后

1. 二性霉素B（amphotericinB，AMB）　是目前公认的首选药，它能选择性地与真菌细胞膜上的麦角甾醇结合，增加细胞膜的通透性，使菌体内物质外渗，导致真菌死亡。首次剂量为0.5~1mg，第2天为3mg，第3天为5mg，以后每日增加5mg，直至每日0.5~1mg/kg，新鲜配制溶于5%葡萄糖溶液500ml中，避光、缓慢静脉滴注4~6小时以上，总剂量为2~3g，国内报道一组应用AMB总剂量小于1g的25例中，20例死亡（谭爱莲等 1993）。该药静滴中常出现发热、寒战、呕吐等，可在用药前半小时给予解热镇痛药口服或在静滴同时加地塞米松2~5mg，其他常见副作用有低血钾、贫血、皮疹、心肌及肝、肾功能损害等，故应定期作血清钾、肝、肾功能、血常规和心电图等检查。AMB脂质体近年来开始应用于临床，它将AMB掺入脂质体中，使其凝聚状态发生变化，从而使成为单体的AMB在体内缓慢释放，增加感染灶内的AMB浓度，提高疗效并降低对机体的毒性，研究发现，AMB脂质体最大的机体耐受量可达25mg/（kg·d），而AMB最大用量为1mg/（kg·d）。严重病例可合并椎管内注射，首次剂量为0.05~0.1mg，用3~5ml自体脑脊液稀释后，加入1~2mg地塞米松缓慢注入，以后每次增加0.05~0.1mg，每周1~3次，此方法可迅速减少脑脊液中隐球菌数目，缓解颅内高压症状，副作用为发热、下肢麻木、一过性小便潴留、下肢疼痛无力等。目前认为仍有20%~30%患者对AMB治疗效果差，因此，主张联合应用氟康唑或5氟胞嘧啶（5FC）。

2. 氟康唑　通过抑制细胞色素P依赖酶，抑制细胞膜麦角甾醇的生物合成而发挥杀菌作用，该药易通过血脑屏障，脑脊液中浓度可达血浆中80%左右，是艾滋病合并隐球菌脑膜炎患者的首选药。可口服或静脉滴注，每日200~400mg，副作用较轻，主要为恶心、呕吐及肝脏损伤。国内报道一组（姚志荣等 1998）应用二期疗法治疗10例隐球菌

性脑膜炎患者，前期 AMB 静脉滴注合并鞘内注射，同时给予氟康唑，至脑脊液培养转阴，继续应用氟康唑 100～200mg 口服维持，直至 CSF 直接镜检连续 3 次阴性后停药，结果 10 例患者均痊愈，无复发。

3．5 氟胞嘧啶 通过阻断核酸合成，抑制真菌生长。该药易透过血脑屏障，但单独应用易产生耐药性，与 AMB 并用有协同作用，能减少 AMB 用量从而降低其毒性作用。口服剂量为 100～150mg/（kg·d），总剂量为 500～1000g（徐俊等 1996）。

本病一经确诊，需立即抗真菌治疗。用药途径及疗程应个体化，一般总疗程为 2.5 个月～11 个月，停药指征为：临床症状及体征基本消失、CSF 常规检查正常、CSF 直接镜检和培养阴性 3～4 周（每周 1 次）、AMB 总量达 1.5～3g 以上。另外，对颅内压增高者应用甘露醇及速尿等脱水剂；颅内脓肿或肉芽肿可考虑手术切除；严重脑积水可行脑脊液分流术，并加强全身营养支持疗法。本病目前仍有较高死亡率，死亡原因主要为脑疝。早期被误诊、用药剂量或疗程不足、合并多种基础疾病、脑脊液压力过高、应用激素或抗生素时间过长者，预后差，可遗留脑神经瘫痪、肢体瘫痪、脑积水等后遗症。

临床病例讨论

病例 1

病历摘要 女性，22 岁，会计。患者于 1 年前头痛、喷射性呕吐，伴发热，体温 37℃～38℃，5 天后视物成双，外院给予“强地松”等药物治疗 1 月后好转。3 月前因受凉颈后疼痛、低热、呕吐，6 天后视物成双、小便困难、四肢无力，10 天后精神异常、躁动不安、发作性全身抽搐伴意识丧失。外院 CSF 涂片镜检发现大量新型隐球菌。给予氟康唑 400mg/d、地塞米松等静脉滴注，40 天后症状缓解、脑压正常、CSF 墨汁染色阴性，遂停药。5 天后上述症状再次出现，再次给予氟康唑、大蒜素等静脉滴注，但病情进行性加重，入院前 10 天双眼视力明显下降，头痛加剧呈持续性。入院检查：体温 37.4℃、脉搏 86 次/min、血压 138/108mmHg。神志清，精神差，双侧瞳孔等大约 4mm，对光反应存在，眼底：右侧视神经盘边缘模糊，左侧视盘边缘消失，无出血及渗出。视力：右眼 30cm 可见手动，左侧仅有光感。左眼外展、右眼内收及外展均受限，右侧周围性面瘫，右耳听力下降，四肢肌力Ⅳ级，双侧病理征阴性。颈部明显抵抗感，双侧克氏征（±）。颅脑 MRI 示：双侧额、顶叶片状长 T_1、长 T_2 异常信号，脑膜有强化。

治疗经过 入院后给予二性霉素 B（AMB）静脉滴注，首次为 1mg/d、每隔 3～5 天增加 1mg，溶入 5%葡萄糖 500ml 中，避光静滴 6 小时以上，同时继续给予氟康唑 200mg，每日 2 次。20 天后，体温降至正常，头痛减轻，脑膜刺激征阴性，但双眼失明，眼底可见轻度视神经萎缩。应用氟康唑总疗程近 4 个月后停用。入院第 60 天、AMB 用量为 13mg/d 时，出现难以耐受的顽固性腹胀、呕吐，遂将 AMB 减量为 5mg/d，酌情加量，并加服 5 氟胞嘧啶 0.5g，每 6 小时一次，渐加量至 1.0g 每 6 小时一次。5 个月后，复视缓解，双眼球活动自如，右侧面瘫基本恢复，右耳听力略有好转。复查 2 次脑脊液，墨汁染色均阴性，压力正常，白细胞略有升高。AMB 总剂量为 1.468g，9 个月后，体温正常，但遗视力障碍，右眼仅存光感，左眼 10cm 可见手动。

讨论 本例反复头痛、呕吐及复视 1 年，查体发现第Ⅱ、Ⅲ、Ⅵ、Ⅶ、Ⅷ脑神经损害及明显的脑膜刺激征，外院 CSF 涂片发现大量新型隐球菌，因此诊断明确。通常认为隐

球菌为条件致病菌，该患者为青年女性，并无免疫低下性疾病、应用大剂量抗生素、器官移植及感染史，提示对慢性或亚急性脑膜炎患者，应常规查隐球菌以免误诊。本例治疗失败的主要原因为氟康唑疗程太短，用药40天后，虽然症状缓解，CSF压力及常规正常，但隐球菌并未完全杀灭，停药后仍可继续繁殖，故5天后症状重新出现，此时隐球菌对该药可能已产生耐药性，故再次应用已不能阻止病情进展。入我院后应用二性霉素B 20天，颅内高压及脑膜刺激征即减轻，联合应用5FC后，使AMB日剂量及总剂量降低，从而减少其副作用，入院5个月后，第Ⅲ、Ⅵ、Ⅶ、Ⅷ脑神经症状缓解。9个月出院时，仅遗视力障碍，是由于视神经直接受损较重及高颅压所致继发性视神经萎缩引起。

目前对抗真菌药物选择、用药疗程、途径等还存在较大争议。以二性霉素B为主的多途径、长疗程、联合用药，仍为多数学者认可的治疗方法，动态CSF涂片或培养隐球菌，对指导用药有可靠帮助。

病例2

病历摘要　男性，26岁，汽车修理工。半月前左侧头部胀痛、呕吐，颅脑CT正常，当地按“神经性头痛”治疗，10天后发热，体温37.5～38.5℃，伴言语不清、右上肢及左下肢活动无力。3天前精神异常、躁动、饮水呛咳、有时呼之不应，1天前当地腰穿示：CSF无色透明、红细胞、白细胞少许、潘氏试验（±）、葡萄糖及氯化物正常。入院检查：体温37.5℃、脉搏75次/min、血压130/100mmHg。意识模糊，躁动不安。双侧瞳孔等大约3mm，对光反应存在，双眼底视神经盘边缘不清、静脉充盈。左眼外展受限，四肢有不自主活动，双侧病理征阴性。颈有抵抗感，双侧克氏征（±）。心肺听诊正常。血常规WBC19.66×10^6/L，中性粒细胞92.2%，淋巴细胞3.7%。颅脑MRI示双侧额顶叶，右侧颞叶、左枕叶白质多发斑点状长T_1、长T_2异常信号。

治疗经过　入院后给予20%甘露醇静脉速滴、速尿静脉推注每6小时交替，并静脉滴注无环鸟苷500mg，每8小时1次。病情进行性加重，第2天下午右侧瞳孔（4mm）>左侧瞳孔（2mm），对光发应消失，行右侧脑室穿刺引流术，脑脊液澄清透明，脑压600mmH_2O，WBC 3×10^6/L，氯化物151.8mmol/L，葡萄糖，蛋白定量143mg/L，墨汁染色：大量成簇新型隐球菌。立即给予氟康唑、二性霉素B静脉点滴，无好转。3天后因呼吸循环衰竭死亡。

讨论：本例早期误诊为病毒性脑炎，延误了治疗时机，致使病情持续加重，终因脑疝而死亡。误诊原因有以下几点：①本例为青年男性，急性起病，进展迅速，与多数隐球菌脑膜炎亚急性或慢性病程不太相符，且无免疫低下性疾病、滥用抗生素及免疫抑制剂、与动物接触等基础病史。②脑脊液改变不典型。2次CSF均无色透明，氯化物及糖含量均不降低、白细胞数无明显增加。由于颅脑MRI所示皮层下白质多发病灶，考虑本例脑膜炎性渗出及免疫反应相对较轻，而脑主质损害较广泛。③当地腰穿未行CSF墨汁涂片或培养，入院后仍未及时复查CSF包括病原，此乃误诊最主要原因。由于本病临床症状、体征、CSF常规均无特异性，因此更需提高警惕性，对可疑病例应及复多次查找隐球菌。有报道（谭爱莲等　1993）患者经过13～19次CSF墨汁染色才找到隐球菌。

二、曲　菌　病

曲菌病（aspergillosis）系由曲霉菌引起的一组慢性真菌病。曲霉作为一种条件致病菌，

广泛存在于自然界及人类皮肤黏膜表面。当机体因各种慢性病、应用皮质类固醇激素或免疫抑制剂、器官移植等造成免疫功能低下时，该菌即可由邻近组织如耳、眼、鼻部位的感染直接蔓延或通过肺原发灶经血循环而进入脑部；再通过与宿主细胞黏附，分泌细胞毒素引起变态反应等而致病。机体抵御曲霉菌主要依赖单核细胞及巨噬细胞，此过程尚需肿瘤坏死因子、白介素1等的参与。本病最常见的病理改变为化脓性肉芽肿，主要由巨噬细胞及异物巨细胞组成。部分表现为多发性小脓肿，内有大量曲菌，伴大量中性粒细胞浸润。此外，曲霉菌丝可穿入血管壁，引起梗死或出血性改变。

本病呈慢性或亚急性起病，少数免疫功能严重低下者可急性起病，主要表现为脑脓肿所致颅内占位性病变症状，常有发热、头痛、恶心、呕吐、癫痫发作。此外，依不同感染途径及脓肿的形成部位，出现不同的局灶性症状，如偏瘫、失语、共济失调、精神异常、视野缺损等，严重者可因脑疝而死亡。颅脑CT或MRI常显示单发或多发性脑脓肿、脑梗死、出血性梗死等改变。原发感染部位分泌物如痰液、鼻涕、脓液等直接涂片或培养，可找到菌丝及孢子，但不能作为确诊依据，因这些部位正常可有曲霉寄生。血清或脑脊液PCR检测曲霉菌DNA，对早期诊断有重要意义。病理学检查发现病变组织菌丝及孢子最有确诊意义。本病需与脑肿瘤及其他感染所致脑脓肿鉴别。

目前二性霉素B仍是治疗本病的首选药物。剂量自0.1mg/（kg·d）开始，逐渐增至0.5mg/（kg·d），避光缓慢静脉滴注，总剂量为1.5～4.0g，疗程1～3个月，严重者可延长至6个月。若治疗失败，可换用或联合应用伊曲康唑。国外报道伊曲康唑治疗曲菌病的有效率约为63%。氟胞嘧啶对少数曲菌有一定抗菌活性，需与二性霉素B或咪唑类抗真菌药联合应用。颅内脓肿可考虑手术切除。

临床病理讨论

病历摘要　男性，47岁。因全身水肿4月余，神志恍惚10余天急症入院。患者于入院前半年，开始无原因的食欲亢进，由日食1斤增至日食2斤，伴口渴，多饮，每日饮水量约5 000ml，每夜尿量约2 000ml。2月后，尿量稍减，但面部逐渐出现浮肿，后累及全身，但以下肢为重。病情逐渐恶化，出现食欲不振，疲乏无力，难以行动，对外界反应迟钝。去某医院检查疑为低血钾症。经口服氯化钾4.5～6g/d，3日后，精神恢复正常，四肢有力，能自由活动，生活可自理。但短期内又趋恶化，卧床不起，嗜睡，大小便不能自理，于入院前两天开始，烦躁不安，胡言乱语，大哭大闹，手足颤动，继以神智不清。患者过去一向身体健康，无心、肾病史。

入院检查　神志恍惚，查体不合作。体温38.2℃，脉搏104次/min，呼吸22次/min，血压160/110mmHg。口颊黏膜及舌尖有表浅溃疡，表面有白色分泌物。眼底正常。右鼻唇沟稍浅，伸舌似向右偏。下肢肌肉轻度萎缩，全身肌张力降低，右上肢肌腱反射亢进，其他各肌腱反射均减弱。颈部稍有抵抗感，Kernig征（±），未引出病理反射。心界不扩大，心率整，心尖区可闻Ⅱ级收缩期吹风样杂音。腹壁稍水肿，肝、脾未触及，剑突下2cm处可触及界限不清、高低不平的肿块，无压痛，四肢轻度浮肿。

实验室检查　血常规：Hb 135g/L，RBC 4.55×10^{12}/L，WBC 6.5×10^{9}/L，中性粒细胞71%，淋巴细胞25%，伊红1%。血液生化：Na^+ 149～164mmol/L，K^+ 2.1～3.3mmol/L，Cl^- 112mmol/L，Ca^{2+} 3.4mmol/L，CO_2－CP 23.8～31.5mmol/L，NPN46mg%，血糖

10.12mmol/L。尿：比重100g，蛋白（+），糖（+），管型（-），钾定量1.2g/24h。脑脊液：压力180mmH$_2$O，WBC2×10^6/L，蛋白（+），糖及氯化物正常。心电图：符合低钾。

治疗经过 入院后经肝脏活检诊断为恶性肿瘤，遂按原发性肝癌、颅内转移及继发性醛固酮增多症治疗，给予安体舒通、氯化钾、氢化考地松及对症支持疗法，无效，于入院后第7天，全身出现散在性瘀斑10余个，当日死亡。

病理检查 死后6小时进行尸检。脑：重1 294克，两侧大脑半球对称、脑膜血管轻度充血，脑回及脑沟无明显异常。两顶叶及枕叶脑膜较混浊，呈暗紫红色。切面示大脑左顶叶相当于中央后回离正中线1.7cm处灰质与白质界线不清，呈暗红色，面积为1.5×1.5cm，质较软。在左侧脑室前角上方1.5cm处，查见1cm×1cm大小的病变，性质与上述病变相似。另在左右枕叶均查见类似病变，大小约为1.5cm×2cm。镜检：多处病变均取做病理（HE）切片，改变相似。脑组织呈大片出血，坏死及液化，其中有较多的中性多核白细胞浸润及许多曲菌菌丝及孢子。菌丝HE染色呈蓝紫色，长短不一，多呈杆状，粗细较均匀，有的分枝，并有明显的分隔，为分节状，枝端或菌体中部有圆形孢子，大小不一。邻近的脑组织神经细胞变性及胶质细胞轻度增生。左、右顶叶脑组织的蛛网膜下腔有大量中性多核白细胞渗出，其中可查见许多曲菌菌丝及孢子。脑膜血管显著扩张充血，在血管腔内有大量中性白细胞及菌丝和孢子，并查见菌丝穿过血管壁。

右侧肾上腺：被肿瘤组织取代，肿瘤体积为15cm×9cm×4cm，表面呈结节状，暗红及灰白色，稍硬。切面：肿瘤组织呈大片出血及坏死，未查见正常肾上腺组织。肿瘤与主动脉右旁淋巴结相互黏连。镜检：瘤细胞大部为圆形或多边形，大小不等，胞浆染淡红色，细胞核染色深，易见病理性核分裂。瘤组织呈片状、团块状或索状排列，癌巢之间有纤维组织分隔，并有广泛出血及坏死。

肝脏：重2 270克，表面及切面均查见多数大小不等的结节，大者面积为11.5cm×8.5cm位于肝左叶，并有一小破裂口，被暗色血液复盖。镜检：与肾上腺肿瘤图像相同。

肺脏：右肺重842克，表面胸膜有纤维素性黏连，右肺上叶及下叶均摸到一块质硬的区域。切面：右肺上叶约4/5的范围实变，其面积为8.5cm×6.5cm，呈暗红色，明显出血，中央部分大片坏死，质软。右肺下叶亦有一实变区，直径为4.5cm，其性质与上叶相似。左肺重516克，上叶可触及实变区，切面面积为6cm×3.5cm，其性质与右肺相似。镜检：见多数肺小动脉有血栓形成，其周围肺组织呈大片出血性梗死，在梗死区内查见多数曲菌菌丝及孢子，有的地方有脓肿形成，即由多数曲菌菌丝及多量中性多核白细胞集聚成团，尚无脓肿壁形成。与坏死组织交界处的肺组织的肺泡壁毛细血管扩张充血，肺泡腔内有水肿液及巨噬细胞。

心脏：重396克，切开心脏见左房内膜、左心室前壁心肌内及左房心内膜查见多数散在的紫红色结节，大者直径1.3cm，结节与心肌界限不清。镜检：肉眼所见多数结节与镜检图像皆相似，这些结节为心肌大片坏死并形成脓腔，腔壁由少量肉芽组织或萎缩及坏死的心肌构成，腔内含有大量中性多核白细胞，淋巴细胞及破碎的细胞核等，其中查见大量曲菌菌丝及孢子，散在或排列成珊瑚状。有的菌丝穿入心肌间质中的小静脉内。各瓣膜无病变。

此外，在肾、甲状腺及皮肤等组织内均查见多数的曲菌性脓肿（图16-19～22）病理诊断：①左肾上腺皮质细胞癌并肝、主动脉旁淋巴结、支气管旁淋巴结转移；②曲菌病呈

血行扩散，导致脑、脑膜、肺、心、肾、甲状腺及皮肤等组织内多数曲菌脓肿形成；③血性腹水（200ml）；④右肺上叶、下叶及右肺上叶出血性梗死。

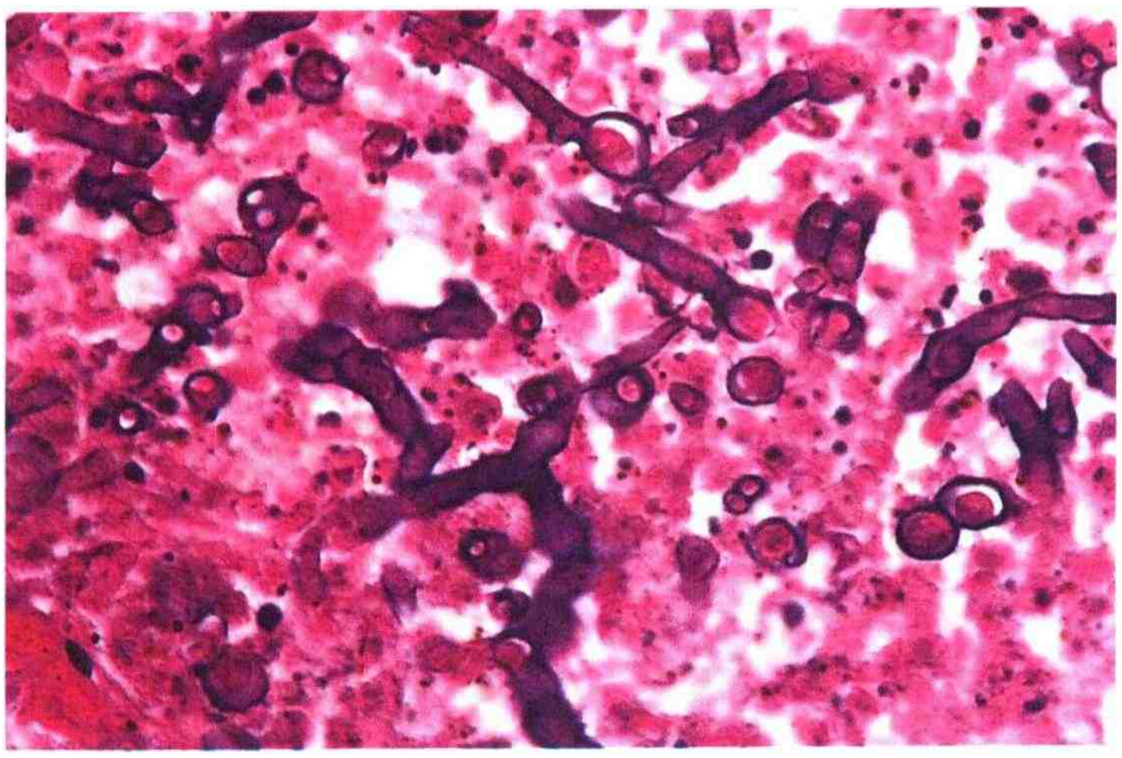


图 16-19　肺脏梗死区示多数曲霉菌菌丝及孢子　HE×660



图 16-20　中央前回软脑膜示大量曲霉菌菌丝及炎细胞浸润 HE×400

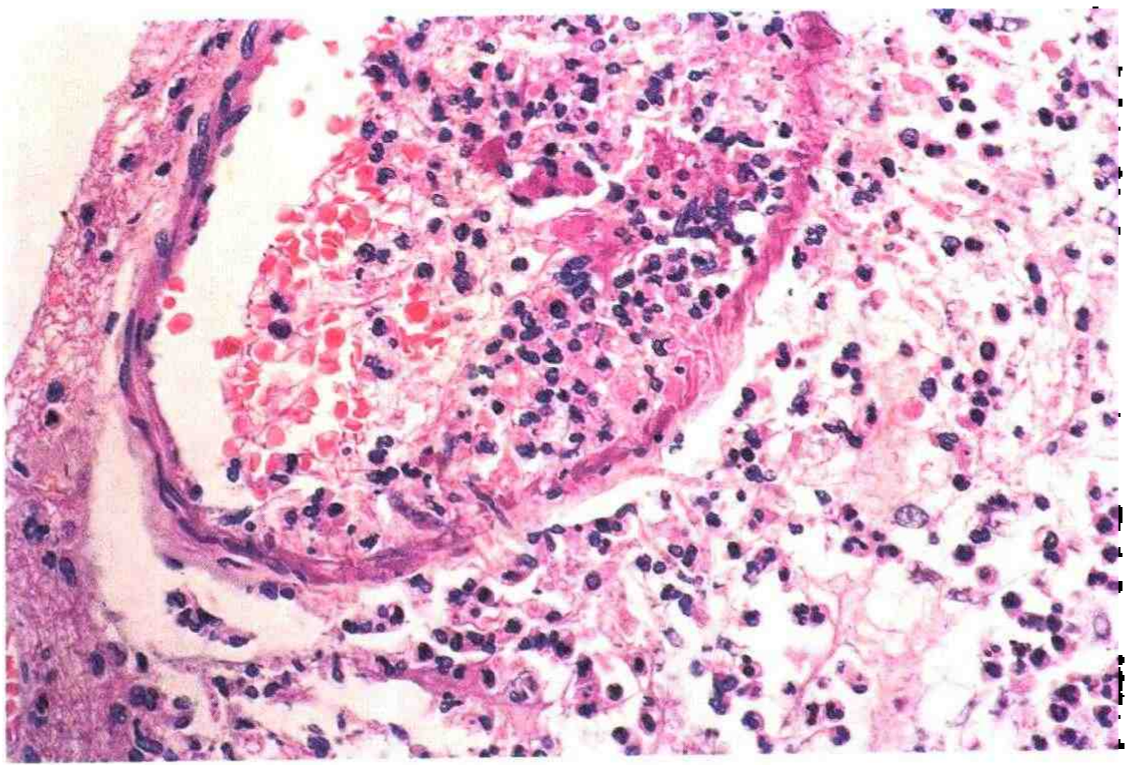


图 16-21 顶叶软脑膜血管充盈扩张，菌丝穿过血管壁 HE×200

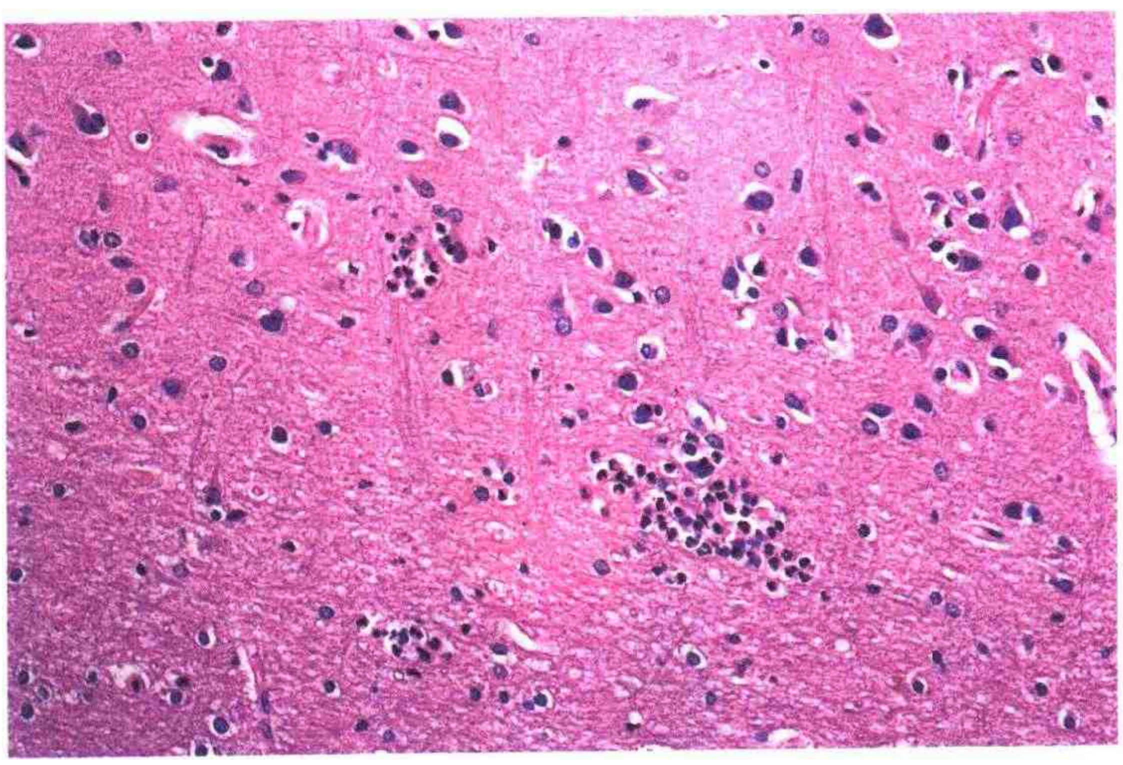


图 16-22 额叶灰白质交界处示小灶性炎细胞浸润 HE×100

讨论 本例患者有典型的原发性醛固酮增多症的症状，如高血压、神经肌肉症状、低血钾及内分泌症状等。其原因大多数由肾上腺皮质腺瘤引起，其次为肾上腺皮质增生所致，而由肾上腺皮质癌引发者较少见。本例病理证实为肾上腺皮质癌，因癌细胞自主分泌醛固酮，导致一系列临床症状。

一般患者真菌感染多为继发性，且常易忽略诊断，而成致死原因。由于广泛应用抗生素及激素治疗某些疾病，而并发真菌感染包括曲菌病者并非罕见。本例在患病期间曾应用氢化考的松及抗生素，同时机体因癌症而免疫力降低等因素，对并发曲菌病有密切关系。本例曲菌病造成全身各主要器官包括心、肺、脑、脑膜、肾、甲状腺及皮肤广泛损坏，最终促成病情迅速恶化而死亡，而死前并未明确诊断。因此，当临床长期应用激素及大量应用广谱抗生素时，务必警惕可能由此并发真菌病的可能性。

（临床病理讨论由山东大学医学院病理解剖教研组刘景琴教授提供及撰写）

三、毛真菌病

毛真菌病（mucormycosis）是由毛霉目真菌引起的一种少见的致死性真菌病。毛真菌特点为有性繁殖产生接合孢子，无性繁殖产生孢子囊。菌丝宽大、不分隔或极少分隔，菌丝侧枝与母枝成直角，好侵犯血管。室温培养菌落生长快，多呈长毛状。主要侵犯鼻、脑、肺、胃肠道及皮肤，严重者可经血行播散至全身，其中以脑毛真菌病最常见。糖尿病酸中毒为主要诱发因素，其次见于免疫缺陷性疾病、大量应用抗生素、免疫抑制剂、器官移植等患者，感染常始发于鼻甲、副鼻窦或咽部，引起蜂窝织炎，进一步侵犯眼眶至脑、脑膜，亦可侵入局部血管经颈内动脉而至脑部。本菌一旦侵入脑内，迅速引起脑炎、脑膜炎，另其菌丝具有侵血管特性，可在动脉内膜下层繁殖，引起血管壁损伤而致脑梗死，脑组织缺氧。坏死后的酸性环境又为毛真菌生长提供适宜条件，此种恶性循环进一步加剧病情发展。病理改变可为化脓性炎性反应、血管壁坏死及真菌栓塞。

多呈急性起病，少数呈亚急性或慢性。早期表现为鼻塞、头痛等类鼻窦炎症状，后出现发热、单侧面部肿胀、疼痛，鼻腔内有暗红色分泌物流出。侵及眼部引起眼睑水肿、眼球突出并活动受限，瞳孔散大、视力下降甚而失明。脑神经常受累，以第Ⅴ、Ⅶ脑神经损伤最多见，出现周围性面瘫、面部麻木、角膜反射消失。动脉血栓形成可致偏瘫、失语等，部分出现脑膜刺激征、头痛、呕吐、意识障碍。晚期多因颅内压增高致脑疝而死亡。颅脑CT或MRI显示脑脓肿、脑梗死、鼻窦混浊、骨质破坏、少数呈脑出血等改变。感染部位分泌物如脓血涕直接涂片镜检或培养可发现毛霉菌。组织病理学找到病原菌最有确诊意义。

本病致死率高，应尽早确诊、及时治疗。二性霉素B为首选药物，联合应用氟胞嘧啶可提高本病存活率。另应及时纠正糖尿病酸中毒，加强全身支持疗法，局部感染灶可行清创术或引流术。

（孙　琳）

第八节　钩端螺旋体病

钩端螺旋体病（leptospirosis）简称钩体病，是由各种不同血清型致病性钩端螺旋体引起的自然疫源性急性传染病。其临床特点为高热、全身酸痛、乏力、球结合膜充血、淋巴结肿大和明显的腓肠肌疼痛。重者可并发肺出血、黄疸、脑膜脑炎和肾功能衰竭等。由于大力开展预防工作，以肺大出血，肝、肾功能衰竭为表现的各种钩体病已有所减少，但钩端螺旋体感染后脑动脉炎和多发性神经根炎并不少见。

一、病因和发病机制

钩端螺旋体属密螺旋体科，菌体的一端或两端弯曲呈钩状，沿中轴旋转运动。在普通显微镜下难以看到，需要暗视野显微镜观察；亦可用银染色法检查，菌体呈深褐或黑色。对热、酸、干燥和一般消毒剂均敏感。世界各地均有此病，我国已发现有25个省、区有钩端螺旋体患者或带菌动物，以广东及四川比较严重。致病性钩体分为20个血清群，172个血清型。我国已发现18个血清群，77个血清型。南方流行群复杂，主要是黄疸出血

群、波摩那群、犬群、秋季热群、澳洲群、七日群和流感伤寒群分布较广，其中以黄疸出血群和波摩那群最为重要。北方地区菌群较少，以波摩那群为主。各群钩体之间多无交叉免疫力。钩体的宿主非常广泛，动物宿主达67个，但鼠和猪是两个重要的传染源，人是钩体的偶然宿主。传染途径主要是间接接触传播。人接触污染有钩端螺旋体的疫水，接触时间长，次数多，发病机会亦多。人们对钩体病普遍易感，以青壮年15～34岁发病居多，患者以农民为主，其次为学生。一年四季均有病例发生，但以7～10月份为发病高峰。流行高峰在8月的单峰型是我国钩体病季节分布的主要类型（时曼华等　2000）。主要流行形式为稻田型、洪水型及雨水型。病原体通过皮肤、黏膜或伤口进入人体，经小血管和淋巴管至血循环。在血流中繁殖，形成败血症，并释放溶血素、细胞致病作用物质、细胞毒因子及内毒素样物质等致病物质，引起临床症状。钩体大量侵入内脏如肺、肝、肾、心及中枢神经系统，致脏器损害，并出现相应脏器的并发症。病情的轻重与钩体的菌型、菌量及毒力有关。钩体侵入人体后，血液中粒细胞、单核吞噬细胞增多，呈现对钩体的吞噬作用。发病一周后，血液中出现特异性IgM抗体，继之出现IgG抗体。随着钩体血症逐渐消除，体液免疫在抗感染中起重要作用。部分患者对钩体毒素出现超敏反应，至使首次热退后或于恢复期出现后发症。

二、病　　理

钩体病的病变基础是全身毛细血管中毒性损伤。轻者除中毒反应外，无明显的内脏损伤，重者可有不同脏器的病理改变。主要表现为肺毛细血管广泛扩张充血、弥漫性点片状出血。肺泡含有红细胞纤维蛋白及少量白细胞。部分肺泡内含有渗出的浆液。肺间质呈现轻重不等的充血、水肿、较轻的炎性反应。有的细胞质内有变性的钩体。肝小叶显示轻重不等的充血、水肿及肝细胞退行性变与坏死。在肝细胞和星状细胞内可见变性钩体。肾组织广泛充血、水肿。肾小管退行性变与坏死，肾间质水肿、单核和淋巴细胞浸润，见小出血灶。间质内亦可见钩体。心肌呈点状出血，灶性坏死及间质炎。骨骼肌，尤其是腓肠肌肿胀、灶性坏死。脑膜及脑实质充血、出血，神经细胞变性及炎性细胞浸润。脑血管病变主要累及颈内动脉的末端，大脑前、中动脉的起始段，动脉病变呈节段性分布，动脉粗细不均、僵直或呈灰白色绳索状。两侧血管均可受侵犯，轻重稍有不同。显微镜检查：受累动脉内膜显著增生，管腔因之狭窄或闭塞。病程较短者，动脉外膜可见多数淋巴细胞及单核细胞浸润，尚混有中性多形核细胞，外膜结缔组织增生。病程较长者的动脉外膜及中膜仅见少量淋巴细胞及单核细胞浸润。内弹力膜显示不同程度的增生，部分呈现分裂。中膜肌层可逐渐破坏，呈全动脉炎改变。基底节区的脑实质内毛细血管及小静脉明显扩张充血，有的聚集成簇。脑实质可因缺血而发生轻重不一和不同部位的水肿、出血和多发性软化灶（刘锡民等　1990）。

三、临床表现

潜伏期为10天左右。多数起病急骤，临床表现复杂，轻重差异很大。根据发病原理可将本病分为败血症期和免疫反应期。另据临床特点又可分为流感伤寒型、肺出血型、黄疸出血型、脑膜脑炎型、肾功能衰竭型及后发症等。急性期（起病后1～10天）主要有发热、全身酸痛、结膜充血、腓肠肌疼痛、淋巴结肿大等，以腓肠肌痛较突出。除上述毒血

症症状外，涉及各脏器均有其特殊的表现，如流感、肺大出血、黄疸、肾功能衰竭和脑膜脑炎症状等。恢复期（起病第7~10天后）多数患者热退后各种症状逐渐消失而获痊愈。少数患者在热退后几天至6个月或更长时间可再出现发热、眼部（常见者为虹膜睫状体炎、脉络膜炎或全葡萄膜炎）及神经系统后发症。一般将发生于病程早中期的症状称为败血症或并发症，而将中毒症状消退后又起的症状称为后发症，此乃系免疫反应所致。急性神经系统损害表现为脑膜脑炎型，起病后2~3日左右，出现剧烈头痛、频繁呕吐、嗜睡、谵妄或昏迷，部分患者有抽搐、瘫痪等，颈项强直，克氏征与布氏征均阳性。重者可发生脑水肿，脑疝导致呼吸衰竭。单纯脑膜炎者预后较好，脑炎或脑膜脑炎者病情较重。神经系统后发症较多见，早期后发症以单神经炎、多发性神经炎、神经根炎及脑神经瘫痪为主，晚期并发症以脑血管病多见。钩端螺旋体脑动脉炎患者多为12岁以下儿童及青年人，多系轻型或隐性感染。临床上主要表现为缺血性脑血管病，患者常在急性期症状消失后1~5月出现偏瘫和失语等症状，反复多变是其临床特点之一。

实验室检查：周围血象WBC计数增高，中性粒细胞增多，血小板减少，轻度贫血，部分患者出血、凝血时间延长。尿常规有蛋白质和管型，肾损害重时尿蛋白明显增多，镜检有红白细胞。尿胆红素阳性，SGPT升高，血胆红质亦增高，尿素氮增高明显。CSF一般正常，少数患者CSF白细胞轻度或中度增加，以淋巴细胞为主，蛋白轻度增多，糖正常或稍低，氯化物正常。

影像学检查：脑CT可发现因脑动脉炎导致脑梗死的低密度影。脑MRI可更准确地发现大小不等的脑梗死灶。脑血管造影显示动脉炎改变，表现为颈内动脉末段、大脑前、中动脉起始段不同程度的狭窄，管腔粗细不均，管壁不光滑，呈蚕食状，甚至可完全闭塞而不显影。同时可见丰富的侧支循环，以颅底部为上的细小新生和血管网，有时密集呈烟雾状（蒲传强　1999）。

四、诊断及鉴别诊断

在本病流行地区，夏秋季节，于1~3周内有疫水接触史或病畜接触史，临床上出现寒热、酸痛、全身乏力、眼红、腿痛、淋巴结肿大等三症状、三体征的基础上出现神经系统损害的临床表现或在患过钩体病后半月到9个月出现脑血管病样表现和周围神经损害的表现，结合血清学检查，即可作出诊断。在急性期应与流感、伤寒、细菌性败血症、结核、各种脑膜脑炎、病毒性肝炎、疟疾等鉴别。钩端螺旋体性脑动脉炎注意与各种其他原因所致的脑动脉炎相区别。但对本病的确诊，应有病原学的依据。患者的血、脑脊液和尿培养可发现病原体，但难以达到早期诊断的目的。血清免疫学检查，不论在急性期或免疫期，均有助于确诊，尤其对于没有急性期表现的脑动脉炎患者有意义。凝集溶解试验(MAT)效价达到或超过1:400为阳性。病后1周出现，15~20天达高峰，可持续多年。也可用补体结合试验、间接凝集试验测定钩端螺旋体特异性抗体，有助早期诊断。近年用钩体抗体致敏乳胶进行反向乳凝试验，于病初3日内可查出钩体抗原，3~5分钟出结果，简便、快速、敏感，有早期诊断价值。纤维素膜渍片法（DSA）是新近发展的一种方法，用钩体广谱反应原浸渍纤维素片制成试纸样检测条，以检测钩体特异性IgM抗体（张志安等　2000）。研究证实，DSA对于钩体病的诊断和快速筛查具有实用价值。

五、治疗及预后

首先进行病因治疗。钩体对多种抗生药物敏感，如青霉素、链霉素、庆大霉素、四环素、氯霉素、头孢噻吩等以及甲硝哒唑。国内首选青霉素G，常用40~80万U，每6~8小时一次，至退热后3日即可，疗程一般5~7日。但其治疗首剂后发生赫氏反应者较多。赫氏反应：部分钩体病患者在青霉素治疗后发生的加重反应。一般在首剂青霉素注射后2~4小时发生，突起发冷、寒战、高热，甚至超高热，持续0.5~2小时，继后大汗，发热骤退，重者可发生低血压或休克。反应后病情恢复较快，但一部分患者在此反应之后，病情加重，促发肺弥漫出血。赫氏反应的机理可能与抗生素使螺旋体大量裂解，释放毒素有关。为减少赫氏反应，又提高疗效，首剂青霉素量宜小，同时加用镇静剂及肾上腺皮质激素以避免或减轻反应。出现反应后，应立即加用异丙嗪肌内注射和静脉推注地塞米松。对青霉素过敏者可用庆大霉素，或口服四环素、红霉素等。庆大霉素每日16~24万U，分次肌内注射，5~7天一个疗程。链霉素0.5g，肌内注射，每日2次，疗程5天。甲硝哒唑容易透过血脑屏障，在CSF中浓度为血浆中的90%，可直接损伤钩体DNA结构，杀灭钩体及钩体L型。甲硝哒唑14~24mg/kg.d，静脉滴注12天后减半量改口服维持10天。肾上腺皮质激素用于中毒症状明显者，地塞米松0.2~0.4mg/kg·d，静脉滴注每日1次，直到症状改善，然后逐渐减量停用。有颅内压增高症状者用20%甘露醇125~250ml静脉速滴，每日1~2次，约1周。神经系统后发症，早期应用大剂量青霉素，并给与肾上腺皮质激素。钩端螺旋体性脑动脉炎患者，可同时选用扩血管药物或抗凝药物，以改善脑部血液供应和脑细胞代谢。注意支持疗法及水电解质平衡。临床表明早发现、早休息、早抢救和就地治疗“三早一就”措施是提高治愈率减少死亡率的关键。通过上述治疗，一般不留后遗症。钩端螺旋体性脑动脉炎患者常有缺血性脑血管病的发作，尤其是短暂性脑缺血发作。部分患者因在发病时脑梗死面积大，而留有不同程度的后遗症。

临床病例讨论

病历摘要 女性，28岁。患者于入院前2月余发热、头痛、呕吐、精神症状伴意识障碍、小便困难。10天后来我院查体发现T_4平面以下轻度感觉减退，双侧病理征（+），脑膜刺激征（+）。颅脑MRI示左顶枕交界处皮质小片状长T_1、长T_2异常信号，腰穿查CSF未见明显异常，诊断考虑为“急性播散性脑脊髓炎”给予激素、抗生素及促神经代谢药物治疗，病情迅速好转。3天前突发剧烈头痛、恶心、呕吐，反应迟钝，双眼右侧视物模糊。入院查体：体温37.5℃、脉搏84次/min、血压150/95mmHg，嗜睡，计算力、近记忆力差。双侧瞳孔等大约3mm，对光反应好。眼球四周运动好，右侧同向偏盲，双眼底（-）。四肢肌张力、肌力正常，腱反射等叩（++），双侧病理征（-）。无明显感觉障碍，脑膜刺激征（-），右侧肢体共济运动稍差。血常规WBC 1.10×10^9/L，中性粒细胞84%，淋巴细胞16%。CSF清，WBC 10×10^6/L，蛋白0.54g/L，糖、氯化物正常。脑脊液细胞学示淋巴细胞反应。CSF及血MAT（+），血风湿系列（-）。颅脑MRI示左颞顶枕大面积长T_1、长T_2异常信号，脑血管造影提示烟雾病。

治疗经过 入院后给予20%甘露醇静脉速滴，青霉素800万U静脉滴注，每日2次；甲基强的松龙1 000mg静滴，每日1次，5天后改为强的松30mg口服，每日1次，3月内

逐渐减量停用。同时给予速避凝4 000U皮下注射，每日2次，连用10天；口服抵克立德、尼莫通、VitE烟酸酯、银可络等药物。经上述治疗后，头痛症状消失，计算力、记忆力恢复，住院40天病情好转出院。病后6月复诊，仍有右侧同向偏盲。出院诊断：钩端螺旋体性脑动脉炎。

讨论 钩端螺旋体病是人畜共患疾病，流行范围广，寄生动物种类繁多，临床表现多样，容易误诊。钩端螺旋体性脑动脉炎是钩端螺旋体病的一个特殊类型，在钩端螺旋体病的免疫期发病。患者均来自农村钩体病疫区，全年均有发病，10～12月是发病高峰，都属轻型或隐性钩体感染。本例患者首次来诊时，无典型的钩体病症状，虽表现为脑膜脑炎型，因合并不典型脊髓横贯性损害而造成误诊。应对青年卒中患者常规进行血、CSF MAT检测及脑血管造影，这有助于钩体性脑动脉炎的早期诊断和治疗。

（王翠兰）

第九节 莱 姆 病

莱姆病（Lyme disease，LD）是近年来被认识的一种人畜自然疫源性、累及人体多个器官的蜱媒传染病。其病原体是伯氏疏螺旋体（Borrelia burgdorferi，BB）。自1982年Burgdorferi及其同事分离到莱姆病病原体以来，Lyme病在流行病学、病原学、临床学、发病机制及菌苗等方面有了飞速发展，加深了对Lyme病的认识。

一、病因和发病机制

Lyme病的病原体为BB，长10～39μm，宽0.2～0.25μm，革兰氏染色阴性，姬姆萨染色呈紫红色，在BSK培养基中于30～37℃条件下生长良好。贮存宿主为啮类动物和蜱类，患病和带菌动物是传染源。本病的传播媒介为多种硬蜱，人因被携带BB的硬蜱叮咬而感染。人群普遍易感，但多见于进入或居住于林区及农村的人群中。男性略多于女性。发病季节为5～9月。

BB进入人体后，随血流播散至全身，并可在体内长期存在，从而诱发复杂的炎症反应。Lyme病的组织学损伤主要表现为炎性渗出，渗出物中主要含有淋巴细胞、组织细胞、浆细胞。可从Lyme病患者的多种标本如血液、皮肤、中枢神经系统、眼、关节液和心肌中分离出BB。BB主要为细胞外寄生的病原体。但越来越多的证据表明，BB可黏附并侵入人类细胞如成纤维细胞和内皮细胞。实验研究表明，BB在Lyme病早期即可穿过血脑屏障进入CNS。进入细胞内的BB可逃避宿主免疫反应和抗生素的作用，持续增殖并引起临床症状。另外，BB抗原性的变异或OspA/OspC变化可能是细胞外BB逃避宿主免疫反应，引起复发性Lyme病的机制。BB可刺激多种炎性细胞因子如IL－1、TNF－α的产生，细胞因子在Lyme关节炎发病中可能起一定作用。BB诱生的细胞因子尤其是IL－6和自身免疫机制与Lyme神经病的发展有关。因此，目前认为本病发病机制与BB的直接作用及机体异常的免疫应答有关。

二、病 理

受损皮肤的中心呈嗜酸性粒细胞浸润、偶可见脉管炎或血管改变；周围皮肤主要为真

皮层血管周围和间质内有以淋巴细胞为主伴有少数嗜酸性白细胞和浆细胞浸润。关节炎患者滑膜囊液中含淋巴细胞及浆细胞。少数患者可发生类似于类风湿性关节炎的病理改变如滑膜、血管增生、骨及软骨的侵蚀等慢性损害。心内膜活检显示心肌血管周围有大量淋巴细胞浸润。脑脊液中单核细胞增多，主要为T淋巴细胞、大量浆细胞和IgM（+）B细胞。BB可使动物产生神经损害，包括脊髓神经鞘纤维化和局灶性脱髓鞘。

三、临床表现

Lyme病临床特点与其他螺旋体病一样，通常分期发作，缓解与发作交替。潜伏期3~32天，平均7天左右。临床表现多种多样，可分3期。早期临床表现包括Ⅰ期和Ⅱ期，Ⅰ期主要为全身感染症状（发热、头痛、恶心、呕吐和局部淋巴结肿大）及特征性皮肤损害（慢性游走性红斑）。皮肤病变一般持续3~8周。Ⅱ期是在病后2~4周出现神经（发生率30%~50%）及心血管系统表现，常见面神经瘫痪、脑膜脑炎、脊髓炎、神经根炎、心脏异常、多发性红斑等，可持续数周或数月。Ⅲ期以关节炎常见，还有慢性神经系统损害、慢性萎缩性肢端皮炎，少数患者有精神异常表现。眼部受损的病例，早期表现为结膜炎、后期主要表现为葡萄膜炎、视神经炎、虹膜睫状体炎、角膜炎。此期一般始于病后2个月或更长时间，持续数月至数年。

实验室检查：血常规检查WBC多数正常，个别可中度增高，60%的患者淋巴细胞百分数增高。约半数患者血沉呈轻、中度增快。CSF压力增加，WBC数个到数百个，其中以淋巴细胞为主，占70%~100%，蛋白含量轻度升高，糖和氯化物正常或稍低。

四、诊断及鉴别诊断

美国疾病控制中心（CDC）关于Lyme病的诊断标准有下列5项（Rahn　1991）：①有慢性游走性红斑；②短暂或反复发作的非对称性关节肿大和关节炎、淋巴细胞性脑膜炎、脑神经根炎（特别是面神经麻痹，可为双侧性）、神经根炎、脑脊髓炎（CSF中特异性抗体效价大于血清效价而证实为BB感染）；急性起病的一过性高度房室传导阻滞；③流行病学暴露史，指发病前30天内曾到过树林、灌木丛或草地等潜在性的蜱栖息地；④曾去过流行区，指既往该地区至少有2例Lyme病确诊病例，或有蜱叮咬史者显示有BB感染的血清学证据；⑤实验室检查：从感染组织或体液中分离到Lyme病螺旋体，或从血清、CSF中检测到高滴度特异性抗体或双份血清特异性抗体滴度有增加，并排除了梅毒和已知可引起假阳性的生物学原因。具备上述5项中3项或3项以上者即可诊断为Lyme病。由于本病早期症状不典型，发病隐袭，潜伏期可长达数月至1年，病程有复发与缓解过程，有时误诊为结核、病毒性脑膜炎、Bell麻痹、多发性硬化等。尚需与神经梅毒作鉴别诊断。病原体分离及特异性抗体检测具有确诊意义。血及CSF中特异性IgM、IgG抗体，一般在发病后4~6周逐步达到高峰，约至10周左右随抗生素治疗滴度下降，但需警惕假阳性和假阴性反应。现一般采用ELISA间接免疫荧光（IFA）、免疫印迹法（WB）等方法检测患者血中特异性抗体。病原学检测有PCR和用BSKⅡ培养基从血液、CSF、皮肤标本分离病原体。

五、治疗及预后

目前我国对Lyme病的治疗方案尚未统一。伯氏疏螺旋体对四环素类、青霉素类、第三代头孢菌素及红霉素类敏感（Loewen 1999）。目前临床用于Lyme病治疗的常用抗生素用法（王贵强 1996）：强力霉素100mg，每日2次，口服；羟氨苄青霉素500mg，每日3次，口服；红霉素250mg，每日4次，口服；四环素0.5g，每日4次，口服。晚期有心脏、神经、关节等损害者，可用青霉素每日2 000万单位，分3～4次静脉滴注；头孢三嗪每日2g，静推或静脉滴注。以上抗生素疗程为2～3周或更长。对一期患者，首选四环素，亦可用青霉素或红霉素治疗。有神经系统损害的应选用静脉途径给药，以青霉素或头孢三嗪为首选。青霉素为时间依赖性抗生素，且无抗生素后效应，其半衰期短，只有0.5小时左右，故应每6～8小时给药1次，不可全日剂量1次静脉点滴。头孢三嗪半衰期为8h，每日静脉点滴1次即可保持有效杀菌浓度。对并发重度房室传导阻滞者，可辅以短期激素治疗。对于关节炎患者可采用强力霉素或阿莫西林与丙磺舒联合治疗，4周为一个疗程。Ⅲ期患者疗效欠佳，多疗程治疗可提高疗效。抗生素治疗Lyme病疗效确切，一般预后较好，但也有复发和不同程度的后遗症。反复大剂量抗生素治疗，应警惕霉菌感染的合并症。今后应进一步研究抗生素联合使用及长期应用的疗效问题，以期完善Lyme病的抗生素治疗方案。

（王翠兰）

第十节 脑囊虫病

猪带绦虫的幼虫囊尾蚴（cysticercus cellulosae）又称囊虫，当其寄生在脑组织并引起脑部疾患时称脑囊虫病（cerebral cysticerosis）。脑囊虫病的发生率约占囊虫病的80%，囊虫可单纯寄生在脑部，也可同时寄生在皮下肌肉、眼、舌及心脏等处。国内资料本病多见于青壮年，但3～4岁的儿童及老年人也可患病，一般男性多于女性。

一、病因和发病机制

（一）脑囊虫病的感染途径

人经口食入被猪绦虫卵污染的食物或水如食人未煮熟而含囊尾蚴的猪肉（异体经口感染），因其外壳很薄，极易在胃或十二指肠内经胃液或胆汁消化而破坏，一般历时24～72小时即可孵出幼虫。因卵中钩胚有六个小钩故又称六钩蚴，后者钻入肠黏膜经小肠静脉进入血循环，并随血流达到寄生的组织，虫体逐渐长大，历时10周左右即发育为成熟的囊虫。寄生在脑主质的囊虫，其壁由脑内胶质纤维参与组成，较寄生在肌组织中由结缔组织形成的囊壁薄，囊壁与虫体间充满液体。囊虫可经由脉络丛进入脑室系统，并在脑脊液中悬浮和移动。如随脑脊液循环流出第四脑室可进入蛛网膜下腔，甚至椎管内。肠中的六钩蚴也可借其吸盘及小钩，固着于肠壁从而发育为绦虫成虫，成虫长大受精产卵，虫卵及妊娠节片反入十二指肠或胃内也可孵出六钩蚴，并经肠壁及血循环到达寄生部位（自体体内感染），此种感染方式进入人体组织的囊虫数目常属大量。此外，猪带绦虫患者还可误食自身排出体外的虫卵而被感染（自体体外感染）。囊虫在人体内平均寿命3～10年，个别

长达15~17年。

（二）囊虫在脑组织中的占位性损害

脑的损害和进入脑内囊虫的数量，虫体的大小和寄生的部位关系密切。大量囊虫位于脑主质内及其囊液激惹脑组织导致脑水肿和颅压增高。囊虫多位于大脑皮质及接近皮质区域，极易诱发癫痫；位于丘脑区域者可导致偏侧运动及感觉障碍。第三脑室内的囊虫活瓣样堵塞大脑导水管上口可致急剧颅压增加。位于外侧裂等脑沟的囊虫因囊内液体渗透压较高，不断有脑脊液渗入囊腔，以致虫体膨胀形成占位；移入脑底池的囊虫，可引起蛛网膜黏连，堵塞脑脊液循环而引起持久的梗阻性脑积水。

（三）囊虫分泌和代谢产物对脑组织的反应

一般在囊虫病灶周围可引起脑组织局部炎性细胞反应及水肿，这除和囊虫机械性刺激有关外，也和囊虫分泌和代谢产物的激惹有关。特别当虫体变性死亡过程中，释出大量异体蛋白可引起严重的局灶性脑水肿和全身性反应。

（四）囊虫引起机体免疫反应

一些研究发现囊虫病患者血清及脑脊液中IgG，IgM和IgA明显升高。国内学者还发现脑囊虫病患者血清总IgM显著高于正常人，并证实抗体系通过激活补体系统所产生。免疫酶染色发现囊虫结节中有IgG免疫复合物。另在囊虫感染的早期，其周围组织内可发现淋巴细胞，嗜酸性粒细胞及上皮样细胞增多，提示体液免疫和细胞免疫均参加发病机制。

近年来的研究发现脑囊虫病可以引起脑内血管炎性脑梗死，囊虫性脑内小脓肿。脑囊虫病可以合并脑内其他器质性疾患如脑结核瘤，流行性乙型脑炎及脑瘤等症，但其内在联系尚不明确。王凯慧等（1994）发现脑囊虫病患者血清脂质过氧化物（LPO）含量显著升高，提示LPO参与脑部病理生理过程。

二、病　理

脑内囊虫可有3种形态：①纤维素型，囊虫呈圆形或卵圆形，直径0.5~3.0cm，其外层由脑内胶质纤维包绕而成又称外囊，囊内为清亮的液体和位于一侧的凹陷头节，头节上有4个吸盘和两排小钩，此型囊虫多位于脑主质内；②葡萄状囊丛型：虫体较大，可达4~12cm，多见于脑底或脑桥小脑角处的蛛网膜下腔。由于囊壁纤维化使囊泡间隔分叶而形似一串葡萄；③中间型：为介于纤维素型和葡萄状囊丛型的中间型式，虫体大也呈分隔状，可见头节。脑组织的病理改变，多按囊虫生存至死亡的变化以及寄生的部位不同而各异，一般分为3期：

1. 活囊虫期　此期囊虫的头、体及囊壁完整。头部的吸盘，顶突及小钩清晰可见，囊壁较薄约0.1cm，并有许多皱褶，囊壁周围有轻重不同程度的炎性细胞浸润，多为少量淋巴细胞及嗜酸性粒细胞，有时还可查见浆细胞，多核巨细胞及类上皮细胞，环绕病灶出现局灶性脑水肿而呈肉芽肿性改变。病程长者病灶周围神经胶质细胞增生及毛细血管充盈增多。上述病变在脑质中呈播散性分布。

2. 变性囊虫期　此期囊虫的头，体及囊壁仍可见及，但开始结构不清，囊壁皱褶疏松或断裂，周围炎性细胞浸润可见嗜酸性粒细胞增多，囊壁和增生的纤维组织黏连变厚，囊内虫体出现空泡。

3. 死囊虫期　此期囊虫头、体及囊壁结构模糊不清且伊红淡染，有钙质小体沉着，

囊虫完全液化并被空泡包裹，炎细胞减少或消失，新近死亡的囊虫周围尚有轻度水肿。囊虫完全钙化的病灶周围水肿消失。

寄生在脑部的囊虫数量较多时，可在同一患者脑组织中见到不同病理时期的改变。根据囊虫寄生的部位不同，可出现脑膜炎性浸润，广泛的脑质水肿，脑室移位，脑积水及脑疝等改变。

三、临床表现

1986年中华神经精神科杂志编辑部曾根据我国脑囊虫病的临床表现分为6型及若干亚型（表16-2）。1994年葛凌云及孔庆安等在其专著中将神经系统囊虫病分为9型（表16-3）。现就本病常见几种类型的临床表现概述如下。

表16-2 脑囊虫病的分型（中华神经精神科杂志 1986）

一、癫痫型

以癫痫发作为突出症状。发作形式可为一般的大发作、小发作，精神运动性发作或局限性发作，发作形式的多样性及易转换性是本型的特征。

二、软脑膜型（蛛网膜下腔型）

以不伴明显脑实质病损的脑膜损害为主，可再分为：

1. 脑膜炎型 表现为脑膜刺激征，脑脊液有炎性反应。

2. 颅底黏连型 可表现颅内压增高，头颅CT扫描或脑室造影显示各脑室普遍扩大，或颅内压不高而有颅底蛛网膜黏连的其他表现。

三、脑实质型

以脑实质损害为主，可再分为：

1. 颅内压增高型 表现为颅内压增高以及脑弥散性损害的症状和体征，CT显示脑室变小。

2. 颅内压正常型 颅内压正常，表现为脑实质损害症状，如痴呆、精神症状或限局性损害。

四、脑室型

多有颅内压增高，常出现Bruns征，定位体征不明显，确诊依据脑室造影，并区分出侧脑室型、三脑室型及四脑室型。

五、混合型

兼有两个型以上的临床症状和体征。

六、无症状型

无明显脑症状，然而客观检查有明显损害证据。

表16-3 神经系统囊虫病的分型（葛凌云等 1994）

一、癫痫型	六、脑室型
二、高颅压型	七、混合型
三、脑炎、脑膜炎型	八、亚临床型（无症状型）
四、精神障碍型	九、脊髓型（椎管内型）
五、神经衰弱型	

（一）癫痫型

为脑囊虫病最常见的类型，占全部病例总数的59%。其中以癫痫为首发症状者占46.1%，癫痫发作为惟一症状者占40.1%（魏岗之等 1988）。癫痫发作多始于青壮年。常见的发作类型依次为全身强直阵挛发作，单纯部分性发作及复杂部分性发作，少数为癫

痫连续状态。同一患者可有两种发作型式，且可相互转换。发作频率差别很大，可数月发作一次或一个月内发作数次。脑电图描记显示局灶或多灶性慢波活动，弥散性慢波、棘波或尖波，棘慢综合波或周期性单侧发放。

（二）颅内压增高型

常见于大量囊虫侵入大脑组织的患者。颅压增高可呈进行性发展也可起病较急。以头痛、喷射性呕吐及不同程度的视神经盘水肿为主要临床表现。颅压增高可能由于大量囊虫引起的弥散性损害，包括病灶周围炎性反应和水肿。脑脊液检查除颅压升高外，细胞数常轻度升高。

（三）脑膜脑炎型

多见于大量囊虫侵入脑内的早期，此时囊虫已有大量经脑室系统进入蛛网膜下腔或侵犯软脑膜。一般起病较急，也有病程发展缓慢，而将本型归类于慢性脑膜炎者。脑主质常同时有弥散性损害。临床表现以脑膜刺激征为主，头痛、颈部僵硬、发热、烦躁不安及嗜睡等意识障碍均可出现。脑脊液检查除脑压升高外，细胞数均有不同程度的升高，淋巴细胞及嗜酸性粒细胞多增高，蛋白含量增加，糖、氯化物可降低颇似结核性脑膜炎的改变，但此型血清及脑脊液囊虫免疫诊断试验阳性率最高。

（四）脑室型

尚未成熟的囊虫可经脉络丛进入脑室系统，最初虫体体积小，10周后发育成熟，并悬浮于脑室内的脑脊液中，且随脑脊液流向而移动，因此可移入第三脑室并经中脑水管而进入第四脑室。囊虫通过狭窄的中脑水管可能由于脑脊液流速的压力以及幼虫囊壁尚薄，内含液体，借其虫体柔韧变形能力强而能通过小于囊虫直径数倍的狭窄孔道。当进入第四脑室后，虫体继续长大，有的已不易通过正中孔和侧孔而滞留于第四脑室。当中脑水管上口被囊虫突然堵住时可引起颅内压骤然升高，但堵塞一经消除，颅压增高症状也随之缓解。当第四脑室的囊虫激压第四脑室底部时，可诱发患者突发旋晕、恶心、呕吐、眼球震颤，强迫头位甚至出现复视、共济失调及嗜睡等症状称为Bruns征，成为本型特征性的症候。本型囊虫多为单发，如张永福等（1993）报道经手术证实的31例脑室内囊虫病均为单发。但也有部分患者，同时在脑室系统有数个至十余个囊虫，且多位于第四脑室。本型患者均有颅压升高症状。

（五）颅底黏连型

囊虫经由第四脑室正中孔或侧孔进入枕大池并随脑脊液循环移至脑底池。囊虫在此体积可继续增大，囊壁与蛛网膜接触并引起炎性反应且形成局部蛛网膜与脑底组织黏连。脑底病变可引起整个脑室系统普遍扩大导致梗阻性脑积水，脑神经可同时受损。

（六）精神障碍型

患者以精神智力障碍为主，轻者表现为记忆力减退，工作能力下降，反应迟钝，感情淡漠；重者行为怪异，躁动不宁，幻觉，妄想最终木僵或痴呆。此型多因两侧大脑尤其额叶有大量囊虫密集寄生并导致脑主质广泛损害，或因长期高颅压脑积水使脑质广泛受压变薄萎缩所致。

（七）椎管内型

此型少见，囊虫可位于脊髓、脊膜或神经根，多为单发。囊虫进入椎管的途径可能是脑室系统的囊虫，流入第四脑室经枕大池而进入椎管脊蛛网膜下腔；也可能系六钩蚴经血循环流入椎管内。国内有在马尾部位发现囊虫的病例（魏岗之等 1988）。本型临床表现

则根据囊虫寄生部位不同，表现的脊髓症状各异。

（八）无症状型

此型患者虽经证实脑内有囊虫寄生，甚至血及脑脊液囊虫免疫试验也呈阳性，但临床无任何症状和体征。对此型患者应做全身详查，然后确定应否治疗。

（九）混合型

兼有两个型以上的临床症状和体征。

四、诊断及鉴别诊断

由于脑囊虫病的临床表现复杂多样，故除应详细询问病史及仔细体检外，脑部影像学检查及血清和脑脊液囊虫免疫试验检测极为重要。对部分高度怀疑本症而诊断难以肯定者可以考虑诊断性治疗以助确诊。

（一）病史询问及体格检查

对来自囊虫病高发地区的患者尤应询问既往有否绦虫史，大便中曾否排过白色绦虫节片，曾否发现皮下结节，可询问曾否进食过未煮熟的猪肉以及饮食习惯等。体格检查包括神经系统如眼底及视网膜，眼外肌以及肢体有否异常肥大或皮下结节等。

（二）一般实验室检查及皮下肌肉活检

多次大便常规查绦虫卵和成虫节片。可采用直接涂片法，最好采用自然沉淀法或离心沉淀法查虫卵。虫卵呈圆形外层卵壳很薄无色透明，极易破裂脱落。大便查见的虫卵多有胚膜包被的六钩蚴，淡褐色或棕褐色。

脑脊液细胞学检查细胞数正常或轻、中度升高，一般嗜酸性粒细胞，淋巴细胞及单核细胞增多。脑膜脑炎型者增高显著，甚至嗜酸性粒细胞占优势。但细胞总数多在 $500\times10^6/L$ 以下，蛋白含量呈轻、中度升高，糖可降低，氯化物多正常。

经由皮下肌肉活检摘出的囊虫结节可采用压片法观察。先剪开较厚的结缔组织外囊，取出内囊再剪开内囊一端，放出囊液，将其置于两载玻片之间，轻轻压平，在低倍显微镜下查找头节，未经治疗者为活囊虫（图 16-23）。

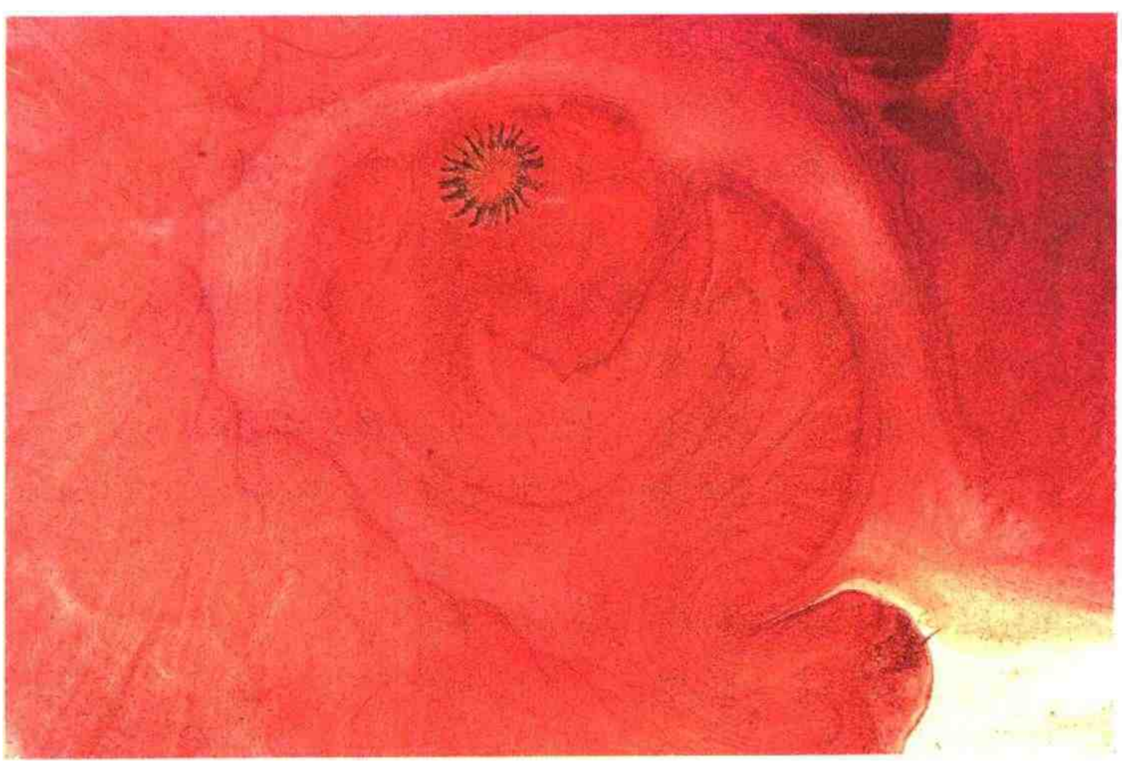


图 16-23 肌活检摘出囊虫结节，压片法低倍镜可见带有头节的囊尾蚴

（三）血清及脑脊液囊虫病免疫学检测

目前临床上多采用检测血清及脑脊液特异性抗体协助诊断，常用的方法如下。

1. 酶联免疫吸附试验（ELISA） 张星虎等（1997）报道此法血清检测抗体的特异性和敏感性分别为89.1%和69.7%，脑脊液特异性为阴性，敏感性为40%，已知脑内囊虫的数量及病变部位均可影响ELISA的结果，虫体数目越多，ELISA反应强度越高。脑膜脑炎型者血清抗体滴度较高。此外，囊虫感染的早期及晚期ELISA均可能为阴性。山东省寄生虫病防治研究所采用此法诊断囊虫病的阳性率为90%，鉴于此法可出现假阳性，提出同次试验可设阴性对照以助判断试验的结果。

2. 间接血球凝集试验（IHA） 国内较大系列检测的结果，血清阳性率为87.2%，脑脊液为84.0%（魏岗之等 1988），另有报道血清阳性率为79.9%（李志荣等 1987）。脑膜炎型者绝大多数为阳性。

3. 囊虫补体结合试验 脑脊液阳性率为80.2%，血清为68.6%。

目前国内有采用斑点酶联免疫吸附试验（Dot－ELISA）检测血清及脑脊液抗体及检测脑脊液循环抗原的报道，待普及中。

（四）影像学检查

脑部CT和MR检查是诊断脑囊虫病的重要手段，但由于寄生在脑组织的囊虫数量不等，位置各异，加以囊虫处于活囊虫期、退变期和死亡期病理变化不同，故影像学表现多种多样。一般均将本症在影像学的表现分为若干类型。

1. 脑囊虫病的CT表现

（1）多发小囊型 脑实质内大小均匀呈播散性分布的囊状低密度灶，多位于皮质或近皮质部位。有时仅见1个病灶。直径0.3～2cm，若数量多且密集存在可引起脑室受压或向对侧移位。增强后呈环状强化。

（2）多发结节型 平扫呈散在多发不规则低密度影，或低密度和高密度混杂呈结节状，增强后低密度影中出现结节状或环状强化，提示囊虫外周水肿已形成肉芽肿。

（3）巨囊型 平扫呈低密度圆形或卵圆形病灶，一般直径5～8cm，大囊本身无强化，其周围纤维组织呈环状强化。此型可和小囊型同时存在，多见于感染的早期。

（4）脑室型 平扫示脑室内囊性占位病变，呈圆形或卵圆形，一般较大，密度几和脑脊液相同，改变体位时可见脑室内的病灶位置也有改变，增强无强化。囊虫可见于脑室系统任何部位，但多见于第四脑室，且多有梗阻性脑积水。

（5）脑膜炎型 平扫见脑底池或外侧裂有囊状低密度影，增强后囊壁轻度强化。若脑底蛛网膜已黏连增厚则可强化。脑室系统呈对称性扩大。

（6）多发钙化型 为囊虫感染数年以上的晚期表现。囊虫机化死亡而钙质沉着，钙化斑直径0.2～0.4cm，圆形，周围无水肿，增强无强化。在病灶钙化的过程中，囊壁及头节先显钙化影。

（7）混合型 为以上不同类型组合而成的影像学表现。

值得注意的是脑囊虫病患者可能脑CT平扫无异常，只在加强时出现环状或结节状强化。

2. 脑囊虫病的MR表现 脑实质内活囊虫 T_1 加权像呈长信号，病灶大小不等，直径在0.3～1cm，甚至只是一个圆点，较大些的病灶内可有稍长信号的结节或块状影，一般

病灶边界欠清晰。T_2 加权像原病灶呈较均匀的长 T_2 信号，周围几无水肿或仅有轻度水肿。增强扫描 T_1 加权像在同一病灶部位内出现环状强化，周围水肿也较明显。脑实质内变性死亡中的囊虫，T_1 加权像呈团块状长 T_1 信号，病灶直径也稍大，可单发或多发，且病灶和脑组织界限不清晰；T_2 加权像呈长信号，且中心信号混杂不均匀。增强扫描 T_1 加权像原病灶内环状强化，有时可见强化的逗点状头节。环状强化的周围水肿区明显扩大，是由于囊虫变性释出异体蛋白反应所致（图 16-24、25）。脑实质内死亡机化和钙化的囊虫，T_1 及 T_2 加权像皆呈圆点状低信号。增强扫描可显示钙化团内的胶质增生强化。脑室系统囊虫多见于第四脑室，平扫 T_1 加权像第四脑室扩大，其内囊虫呈长 T_1 信号，头节呈小点状高信号；T_2 加权像囊虫呈长 T_2，头节呈点状低信号。脑室内囊虫病常伴梗阻性脑积水。

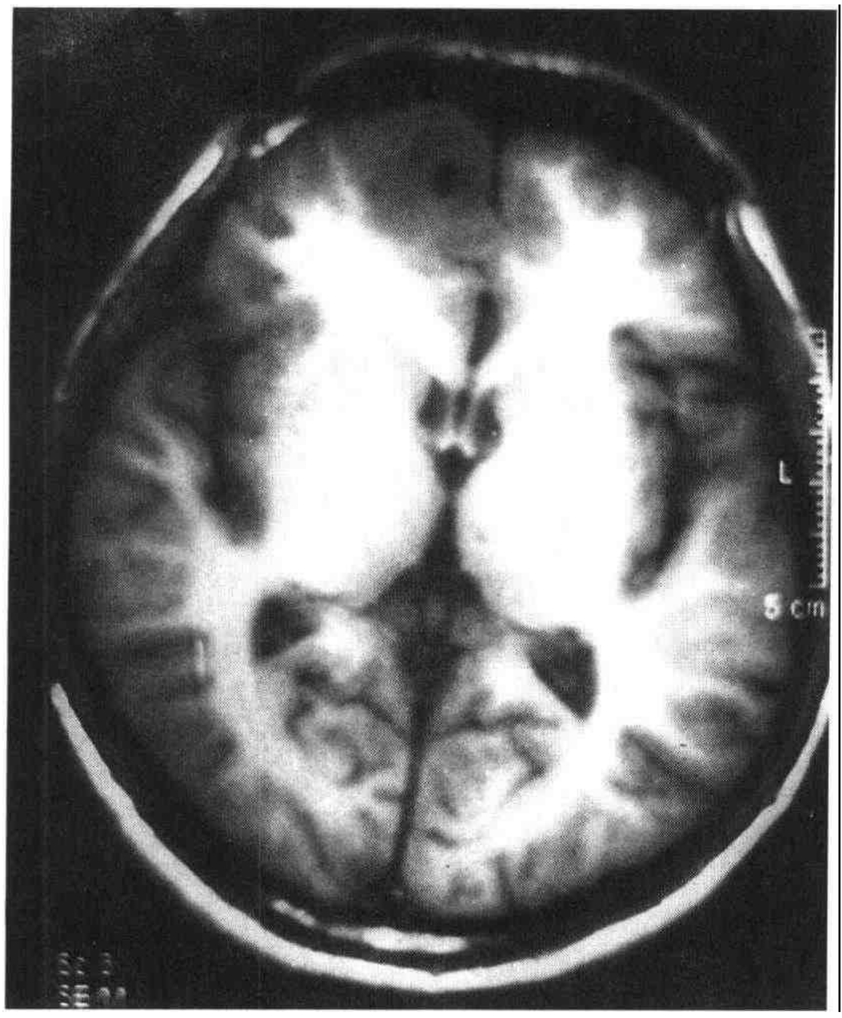


图 16-24 MRI 平扫轴位 T_1WI 右额极小圆点状长 T_1 信号边界尚清晰



图 16-25 上述部位增强轴位 T_1WI 示病灶环状强化，病灶中见头节

在鉴别诊断中应注意和多发性硬化症、结核性脑膜炎、真菌性脑膜炎、脑肿瘤、脑内转移癌及多发性脑脓肿等症相区别。

五、治疗及预后

目前采用的抗囊虫药主要有吡喹酮和阿苯达唑，并可两药联合应用。

（一）吡喹酮（Praziquantel）

为广谱抗蠕虫药，服后自胃肠道吸收，在肝脏代谢，其代谢产物 90% 以上由尿中排出，故在体内无蓄积作用，此药可通过血脑屏障破坏囊尾蚴头节的结构而具杀虫效果。用药后囊虫肿胀，囊液混浊，虫体变性坏死，释出的囊液和崩解的产物使周围水肿加剧并导

致宿主抗体增加。严重者引起颅压迅速增加，发热及抽搐等免疫反应。药物本身尚有头痛、头晕、食欲减退、恶心、呕吐及荨麻疹等毒副作用。故在用药过程中常需降低颅压及采用激素等措施以消除上述反应。朱上兴等（1992）治疗420例脑囊虫病，口服吡喹酮总剂量为300～500mg/kg。按30～50mg/（kg·d），分3次服用，7～10天为一疗程，间隔3个月进行下一疗程，共1～3疗程。经1～6年随访观察，治愈率87.14%，有效率95.0%。认为这样以小剂量“脱敏”治疗，可避免严重的急性杀虫反应。战其民等（1987）的治疗经验也认为对囊虫数量较少病情较轻的患者宜采用大剂量疗法，且日量不低于50mg/kg，对囊虫数量较多且病情较重的患者宜用低剂量治疗，日剂量不低于30mg/kg。均在2～3个月后进行第2疗程以避免强烈的治疗反应。山东省寄生虫防治研究所采用30mg/（kg·d），连服12天，间隔2～3个月再根据病情进行下一疗程，并按50mg/（kg·d），连服12天。一般治疗3个疗程，认为此法适用于感染不太严重，颅压基本正常或偏高者。对颅内感染严重及颅压增高的患者，第一疗程剂量按10mg/（kg·d），连服12天，间隔2～3个月再按上述方法递增剂量，并间隔3～6个月进行下一疗程，直至剂量为50mg/（kg·d），连服12天。一般需5个疗程。这样可以极大降低杀虫反应导致的严重后果。

（二）阿苯达唑（Albendazole）

为广谱抗蠕虫药，口服后经胃肠道吸收，肝内迅速代谢，24小时内87%经肾由尿排出，13%由大便排出，无蓄积作用。本药可通过血脑屏障，其杀虫作用主要为破坏虫体骨架蛋白。本药虽然也有杀虫反应但对重度感染年老体弱，不能接受吡喹酮治疗者较宜。本药可能有致畸作用，孕妇禁用。肖镇祥等（1986）采用本药治疗脑囊虫病232例。剂量为200mg，每日3次，7～10天为一疗程。半年后显效率为62.07%，总有效率98.28%。刘德惠等（1991）治疗939例，剂量18～25mg/（kg·d），分3次口服，10天为一疗程，共2～3个疗程。经1～2年随访治愈率44.8%，显效率38.6%；经3～5年随访治愈率的48.2%，显效率36.0%。和该作者1987报道的近期疗效基本一致。山东省寄生虫病防治研究所的治疗经验认为阿苯达唑治疗严重感染的患者，其杀虫反应虽然较吡喹酮晚1～2天出现，但反应程度并不一定低于吡喹酮，也可引起急性颅压升高和过敏反应，并可引起肝脏损害。

（三）阿苯达唑和吡喹酮联合疗法

适用于颅压增高，颅内感染严重并近期有绦虫感染的脑囊虫病患者。阿苯达唑按20mg/（kg·d），连服12天，然后接服吡喹酮30mg/（kg·d）。连服12天。间隔2～3个月进行第2疗程。先服阿苯达唑剂量同前，其后吡喹酮按30～50mg/（kg·d），连服12天。第3疗程服吡喹酮按50mg/（kg·d）连服12天。山东省寄生虫病防治研究所用此3疗程递增法治疗脑囊虫病415例，治愈率88.43%，有效率达99.76%。

在抗囊虫药物治疗中，应视病情采用不同剂量。谨防杀虫反应导致严重后果，故应正规降低颅压，采用激素脱敏以及合理应用抗癫痫药物。杀虫反应多在治疗后1～2天出现，但也可在疗程后仍继续加重。

脑室系统囊虫病以手术摘除治疗为主，若同时脑实质内也有囊虫寄生，手术后仍可进行抗囊虫药物治疗。因脑底蛛网膜黏连而导致梗阻性脑积水者应考虑脑室--颅外静脉分流术。椎管内囊虫病应行椎板切开囊虫摘除术治疗。

六、预　防

脑囊虫病已涉及我国20余省，其中东北地区和黄河流域属高发地带，在西南个别省份也非少见，因此本病在我国亟待加大防治力度。预防本病应从消灭传染源和切断传播途径着手。目前尤应迅速对囊虫病医学知识做好宣传和普及，使人们了解饮食卫生习惯的重要性，改变进食半生不熟猪肉的习惯，严防“米粒子”肉进入体内，加强对猪肉食品的卫生检疫工作，严格粪便管理以消灭虫卵，实属当务之急。

（李大年）

第十一节　脑型血吸虫病

脑型血吸虫病（cerebral schistosomiasis）系由日本血吸虫异位于脑内引起的疾病。据1978年前文献资料，我国约有一千万血吸虫病患者，其中脑型血吸虫病患者的发病率为1.52%～4.29%。血吸虫病分布于长江两岸及以南13个省市自治区，近年由于血吸虫病防治工作取得很大成绩，全国有4个省市自治区（福建、广东、广西、上海）和263个县市（主要是平坝地区）基本消灭或控制了血吸虫病。目前全国血吸虫患者数已降至100万以下，但脑型血吸虫病患者仍可见到，且误诊漏诊的情况时有发生，可能与临床工作者对血吸虫的威胁放松警惕或对本病认识不足有关。

一、病因和发病机制

脑型血吸虫病的发病机制至今尚未明了。有学者认为是由于寄生在门静脉系统内的血吸虫成虫和虫卵的代谢产物和毒素引起大脑广泛中毒和变态反应，脑组织弥漫性损害、水肿和坏死，以及血吸虫虫卵直接或间接沉积在脑组织内，因虫卵、毛蚴头腺分泌的毒性物质及虫卵的机械刺激引起脑水肿及肉芽肿形成。虫卵入脑的途径有以下五种可能：①尾蚴侵入皮肤后不经肝内生长期而直接在脑静脉生长成熟交配产卵；②由于先天性心脏未闭锁卵圆孔（心房或心室中隔缺损）虫卵由静脉系统通过卵圆孔直接人动脉系统而运输至脑；③虫卵栓塞；④成虫逆向静脉血流游行至脑；⑤肝门静脉系统内的虫卵经由Batson氏脊静脉系而至脑部。

二、病　理

病变部位以顶叶为多，其次为枕叶及小脑。病变的脑半球常有明显水肿，有时可见脑干出血，脑表面的血管扩张、充血，病变呈灶性分布，常累及软脑膜及其附近的脑组织，病灶色泽灰黄，大小如粟粒，边界模糊不清，分散或聚集成团于软脑膜附近的脑皮层及表浅的白质。在邻近的白质中常见到大小不一、略透明的软化灶，散在地分布在同侧的大脑半球各处。镜下：虫卵在脑组织中所引起的反应分为特异性病变与非特异性病变两类：特异性病变表现为嗜酸性脓肿、假结核结节及瘢痕结节的形成，各处沉积的虫卵性质一致，病变也相类似，软脑膜与脑组织中病变常相互融合，以致蛛网膜下腔完全消失，病灶中丰富的浆细胞浸润及周围的毛细血管网形成。非特异性病变表现为：①胶质细胞反应，主要是星形胶质细胞增生，不仅在病灶周围及附近十分活跃，而且在距病灶较远的白质中也有

一定程度的增生。增生的星形胶质细胞多呈弥漫性分布，也有相聚成团的，其中部分细胞核显著增大，着色较浅，形成了肥胖细胞，小胶质细胞的反应显著，泡沫细胞形成较少见，增生的细胞体积较大，形状正常，在病灶附近增生的胶质细胞群中常可找到许多结构相当完整的神经细胞群，与附近病灶处组织的严重破坏形成鲜明的对比；②脑软化，在病灶附近及远离病灶的脑组织各处均有，但在白质更为多见，病灶呈灶性分布以血管附近更为明显；③脑水肿，范围较广，常累及病灶侧整个脑半球。镜下：脑组织的基质十分疏松，血管周围间隙扩大，有时可见伊红色液体的堆积；④动脉炎，受累的动脉壁各层有显著的水肿和炎症细胞浸润，其中内皮细胞肿胀显著，但无明显破坏，管腔内无血栓形成，由于虫卵栓子所引起的动脉管壁炎症细胞浸润外，内皮细胞增生变形。

三、临床表现

急性型患者接触疫水后，部分患者在4~6周出现荨麻疹、腹泻、发热、昏睡、昏迷、定向力障碍等精神症状，局限性及全身抽搐、瘫痪、失语、脑膜刺激征，锥体束征阳性、大小便失禁。经过两周或一个月左右体温逐渐正常，神经精神症状有所好转。慢性脑型血吸虫病潜伏期多不明显，也无前驱症状。或可追溯到3~4个月之前接触疫水，其临床表现较为复杂，轻者如各种类型的神经症状，但较常见的为癫痫发作，如部分性发作（包括单纯部分性发作和复杂部分性发作）及全身性发作，但以前者多见。其中部分患者伴有高颅压征象如头痛、呕吐、视神经乳头境界不清或出血，一些患者则表现为突然一侧肢体偏瘫或失语。有学者根据临床症状分为急性脑炎型、癫痫型、脑卒中型和脊髓型等。

实验室检查：①大便集卵可发现血吸虫虫卵，孵化可发现尾蚴。直肠镜检或直接肠拉网检查可发现血吸虫虫卵；②免疫学检查有环卵沉淀试验、间接荧光抗体试验、Elisa试验、尾蚴膜试验；③脑脊液生化检查：糖、氯化物、蛋白质含量正常或蛋白质含量增高，细胞学检查正常，细胞数或轻中度增加（几十至几百/ml^3），以淋巴细胞增加为主；④末梢血象：白细胞数正常或明显增加，分类中以嗜酸性白细胞增加明显；⑤肝脾B超检查：正常或轻度异常（血吸虫肝或脾肿大）；⑥肝功能检查正常或轻度异常；⑦脑电图检查轻度-中度异常，可见尖波或棘慢综合波等。

影像学检查：颅脑CT扫描检查可见下列几种影像学改变：①白质广泛低密区，内见多个略高密度结节，明显强化；②多个等密度结节，周围水肿，棉团状脑回状强化；③水肿区脑回状稍高密度灶，棉团状强化；④低密区内水肿区棉团状强化；⑤大小不一、程度不等的低密度水肿区，边界模糊不清，不强化，脑室变狭。颅脑MRI扫描可见下列几种影像学改变：①T_1WI呈低信号边缘呈更低信号，边界不清，不规则病灶，T_2WI呈中央等信号，周围呈环状高信号，注射GD-DTPA增强扫描T、S、C三方位延迟，横断位病灶不强化；②T_1WI呈低信号，T_2WI呈高信号，周边呈现脑回状形态。

四、诊断及鉴别诊断

脑型血吸虫病尚无统一诊断标准，一般认为有血吸虫疫水接触史。中枢神经系统症状体征出现在血吸虫感染之后，粪便或直肠活检或免疫学检查阳性，病史及实验室检查未发现其他病因，经杀血吸虫治疗有效（原发病症状体症停止发展、减轻或消失），CT或MRI复查病灶缩小或消失等应考虑本病，一般认为应和病毒性脑炎、脑肿瘤、原发性癫痫鉴

别，但对本病的确切诊断应脑组织活检找到血吸虫虫卵。由于有些病例既非生活在血吸虫疫区又无明确疫水接触史，粪便及直肠活检，免疫学检查都不是100%阳性及假阳性几率也很高，所以有些患者需要进行杀虫试验治疗或开颅手术探查才能最后确认。

五、治疗及预后

目前对血吸虫病的治疗主要用吡喹酮。急性型成人总剂量为200mg/kg（儿童140mg/kg）4~6日疗法，每日剂量分2~3次服用，一般病例可采用每次10mg/kg，每日3次，连用4天；慢性型成人总量60mg/kg，即每日3次，每次10mg/kg，连续2日，体重以60mg/kg为限，儿童体重<50kg者，总剂量为70mg/kg。药物在肝内首次通过效应差，而且药物由门静脉侧支循环直接入体循环，故血浓度较高，半衰期长，吡喹酮副作用轻而短暂。较常见的副作用是服药后0.5~1小时出现心脏早搏，心电图发现5%~10%有T波与ST段轻度变化，偶有QT延长与I房室传导阻滞，为时短暂，迅速恢复正常。神经肌肉反应为头昏、乏力、消化道反应轻微，可有轻度腹痛与恶心，偶有食欲减退、呕吐等。对症治疗：急性型早期，除适当使用镇静剂，补充营养和水、电解质，加强护理外，适当使用地塞米松20mg/d，静滴7~10天，有高颅压者给20%甘露醇125ml静滴，每日2~3次，有抽搐的患者宜加用抗癫痫药物如苯妥英钠，氯硝安定等。大的占位性肉芽肿造成脑脊液循环通路阻塞或有脑疝可能者，可考虑开颅减压造瘘或手术切除。本病患者病期在半年以内神经症状出现时间短，癫痫经药疗后能改善或痊愈者预后良好。大多数能维持原来工作，一般无神经系统后遗症。但较大肉芽肿明显占位效应者预后稍差。

临床病理讨论

病例1

病历摘要 男，30岁，南昌船民。患者于1997年2月4日，突然说话不清后意识丧失全身抽搐。入院检查：体温37.5℃；脉搏70次/min，神志清楚，检查合作，语言正常，右侧面纹稍浅，双眼底视盘边缘轻度模糊，静脉充盈。四肢活动正常，腱反射右大于左，双侧巴氏征（+）。颅脑MRI平扫T_1WI见左侧额顶叶大面积椭圆状低信号影，大小8.2cm×5.5cm，T_2WI呈高亮信号，其中可见结节状等信号，左侧侧脑室受压，变扁，中线结构右移8mm，脑干周围池变窄，静脉注射GD-DTPA15ml后扫描T、S、C三位图像，均显示多发结节状异常强化，有聚集倾向，水肿区域不强化，右半球、脑干及小脑均未见异常。诊断：左侧额顶叶多发性病灶并广泛水肿，有脑疝形成：①散发性脑炎？②弓形虫脑炎？实验室检查：弓形体抗体TOX-IgG（+）。

治疗经过 入院后给予20%甘露醇250ml每8小时1次；地塞米松20mg，静脉滴注，每日1次，无效。1周后按弓形虫脑炎治疗后抽搐停止，但仍发作性失语，每次5~6分钟，有时呕吐，视盘境界更显不清，脑外科讨论考虑占位性病变，行开颅探查，及冰冻活检发现左侧半球皮质多处活血吸虫虫卵，后来血吸虫免疫学检查阳性。采用吡喹酮治疗一疗程后痊愈。

讨论 本例经脑组织活检发现活血吸虫虫卵说明病尚在初期，脑组织尚未形成典型的肉芽肿，其未能及时诊断的原因有：①患者坚决否认血吸虫疫水接触史，但作为船民在尾蚴活跃期的4~7月可以随水源漂流扩散，即使非疫区，对易感患者，与尾蚴接触后也可

感染；②1997年前大多数影像学著作只有弓形虫脑病的描述而无血吸虫方面的描述，对经验较少的影像学医师易把脑型血吸虫认为是弓形虫脑病。文献记载弓形体脑病增强后多呈囊状，囊壁厚薄不均，部位多在脑室周围，而脑型血吸虫呈结节状强化其部位多在皮质与髓质交界处，免疫正常的人群弓形体感染可以出现免疫学检查异常而一般不引起明显症状；③开颅后进行血吸虫免疫学检查为阳性，说明血吸虫免疫学检查阴性不能排除血吸虫病，但阳性应予以高度重视。如在开颅前进行检查并进行杀虫治疗，即可避免了开颅手术。

病例2

病历摘要　男，58岁，南昌泾口乡人。因6天前突然头晕、恶心伴耳聋，步态不稳、睡眠不好入院。体温36℃；脉搏80次/min；血压130/90mmHg。意识清楚，瞳孔左右大小正常，双视神经盘境界清，左侧凝视眼球有1~3次水平性小幅眼震。指鼻试验（-）、双手轮替动作（+）、昂白氏征（-）。触诊肝脾（-）、肺（-），心电图示间歇性右束支传导阻滞。B超示血吸虫肝，胆脾（-）。血吸虫免疫学检查（-）。肝功能GPT 88U（正常为55U以下）。颅脑CT平扫左侧放射冠区域见一点状高密度影，小脑蚓部周围脑实质密度降低边界不清，第四脑室模糊。意见：①左放射冠区小点状钙化或出血；②小脑蚓部病变性质待定。颅脑MRI、T_1WI见左侧脑肿胀，中央信号偏低，四脑室受压变细，向右前方移位；T_2WI示左小脑半球蚓部大片异常高信号边缘清楚，幕上脑室轻度扩张，双侧脑室旁髓质内多发斑点状异常信号，静脉注射GD-DTPA 15ml后立即T、S、C三维扫描，见左颞小脑幕及小脑表面脑膜增厚线样强化，左小脑半球内强化，呈结节状，大小为13mm×14mm、22mm×20mm、19mm×14mm边缘淡中央浓无囊变。诊断：左小脑半球多发结节状病灶：①脑型血吸虫？②脑转移瘤？

治疗经过　手术探查；于左小脑半球表面发现结节状肿块，表面有白色絮状沉着物，触之稍硬，半球深部近中线发现一肉芽肿块，病灶边界欠清，周围水肿明显，行大部切除。病理检查诊断为左小脑血吸虫性肉芽肿。吡喹酮治疗一疗程痊愈出院。

讨论　本例诊断脑型血吸虫的依据是：①血吸虫疫区居民；②B超提示血吸虫肝且GPT偏高；③影像学所见为高密度（钙化）与低密度（水肿与肉芽肿）混杂。在排除脑血管动静脉畸形等之外是慢性脑型血吸虫影像学的特点之一。临床医师未能给予足够重视而错误评价血吸虫免疫学检查阴性结果及影像学的占位效应。在血吸虫疫区的患者由于反复感染血吸虫可致免疫学阴性结果，免疫学阴性结果的患者不能排除血吸虫，而影像学的特点是诊断的主要依据之一。

（冯兆磊）

第十二节　脑型疟疾

疟疾是由原生动物寄生虫——疟原虫所致的疾病，热带、亚热带国家的按蚊为传播媒介。寄生于人体的疟原虫有四种，即恶性疟原虫、间日疟原虫、三日疟原虫、卵形疟原虫。其中仅恶性疟原虫通常能导致严重疾病。恶性疟原虫是人类最重要的寄生虫感染性疾病，每年感染人数在3亿到5亿人，据估计，仅非洲撒哈拉沙漠以南，每年都有约80万人死于恶性疟疾。大多数死亡病例发生于非洲儿童。虽然缺乏大量流行病学统计资料，但

很明显，其中的许多患者是死于脑型疟疾，死亡率为15%～20%。因此，脑型疟疾是人类中枢神经系统中最常见、最严重的寄生虫感染性疾病。

虽然神经病学家十分重视昏迷，但昏迷只是疟疾感染后一系列临床表现中的一个方面。其临床表现多种多样，从无症状的寄生虫血症到伴有昏迷、黄疸、肾功衰竭、严重酸中毒和血液动力学休克的急性多系统衰竭。导致其临床表现多样性的原因尚不完全明确，但有一点是清楚的：传播的强度和感染后的免疫反应在这其中起着重要的作用。

由于严重疟疾的地理分布特点，西方医生对它并不熟悉。当发现罕见的脑型疟疾时，由于对此病缺乏了解，而延误了诊断和治疗，致使脑型疟疾迅速发展，甚至威胁患者生命。由于到流行区域的游客没有获得性免疫，因此他们对疟疾的多系统感染特别易感。基于这些原因，本文将讨论重症疟疾的一般临床诊断和治疗的各个方面，而不只局限于脑型疟疾。在过去20年期间，随着新的强有力的抗疟药物出现，疟疾的治疗有了很大进展，但是由于持续发展的抗药性和许多有前途的辅助治疗方案的失败，却抵消了这种进步。

在本文中，我们还将讨论疟疾病理生理方面的最新进展。尽管脑型疟疾昏迷的确切机制仍不明确并存在争议，但病理学和分子技术已经提供了许多设想，即寄生虫与宿主间的相互反应可能导致神经系统功能异常并损害其他脏器。

一、疟原虫的生活史

（一）无性繁殖期

1. 红细胞外期　子孢子随按蚊唾液进入人体，通过肝细胞与其表面蛋白间的连接而侵入肝细胞，侵入肝细胞疟原虫进行裂体繁殖，平均约6天以后，裂殖体破裂，释放出数以万计的裂殖子进入血流。

2. 红细胞内期　裂殖子侵入红细胞，可能通过红细胞表面血型糖蛋白上的唾液酸残余物。侵入红细胞后，圆环形裂殖子（环行体，亦称小滋体）就开始吞噬红细胞内容物（主要为血红蛋白），恶性疟原虫的小滋体看起来就像一对保温耳套，外周为环性细胞质，中央为深染的哑铃形染色质。血红蛋白分解的副产物是血色素和珠蛋白，血色素含有一个由羟酸盐连接的亚铁血红素聚合物。小滋体的次级溶酶体中出现黑褐色色素晶体，标志着其向大滋养体阶段的转化，在这一阶段的48小时中，被疟原虫感染的红细胞黏附性逐渐增强，原因是疟原虫的配体黏附在红细胞表面的蛋白质上。黏着性强的红细胞一部分黏附在内皮细胞上，导致血管内血容量净增；一部分黏附在其他未被感染的红细胞上，形成玫瑰花环；还有一部分和其他被疟原虫感染的红细胞相黏附，既自身凝集反应。裂殖体进一步发育、成熟、分裂，释放新一代裂殖子进入血流重新感染新的红细胞。在一个没有疟原虫免疫力的患者体内，经过10～20次成功的入侵红细胞，每一裂殖体可以分裂出多达32个裂殖子，疟原虫以对数方式持续繁殖，大约在13天出现发热，这也是疟疾的平均临床潜伏期。

（二）有性繁殖期

1. 在宿主体内的发育阶段　经过几个红细胞内的无性繁殖周期，部分裂殖子分化成为配子体，配子体有雌雄之分，配子体可以在血流中存活数周，直到被吸食人血的雌性按蚊吞噬。

2. 在蚊体内的发育阶段　在蚊体内，雄性配子体分裂，长出鞭毛，在蚊胃内游动，

雌配子体则形成不动的圆形体，雌雄配子体融合并进行成熟分裂，形成一个合子，合子增长且能活动时称动合子，动合子钻入蚊的胃壁外层发育为囊合子。囊合子在数以千计的子孢子发育时迅速膨胀。囊合子破裂，子孢子进入蚊的唾液腺，但蚊刺吸人血时，子孢子又被注入下一个宿主体内。整个过程称之为孢子生殖，至少需要8天，确切的时间依赖于周围环境的温度和蚊的种类。

二、流行病学

（一）疟疾的传播

大部分热带地区均有疟疾的流行，疟疾的流行同许多因素密切相关，如：疟疾患者和无症状带虫者的密度，环境是否适于蚊的生存，在蚊的存活期内疟原虫能否进行成功的孢子生殖。因而传播不会发生于海拔2 000米以上的地区或太冷、太热的地区。偶尔，疟疾也能通过输血和感染的针头传播，这种非蚊传播途径无红细胞外期，并且依赖于接种物，其孵化期特别短。

不同地区间疟疾的传染率差别非常大。在临床流行病学中，通常利用寄生虫率（或脾率）来衡量疟疾的传染率，这种衡量方法仅能对感染做一个粗略的估计，并不能说明疾病的严重程度。20世纪五、六十年代，我们的目标是根除疟疾的所有传播途径，在那时用这一术语是合情合理的。现在我们已经认识到根除疟疾的努力失败了，人类的干预仅能减少传染率。在这种情况下，我们很有必要对疟疾的传染程度、疟疾的发病率及致死率之间的关系进行研究。经过最近10～15年的努力，我们已经取得了令人振奋的成果。

（二）疟疾的致死率

疟疾所导致的死亡大多发生在那些没有死亡证明机构的地区，并且患者没有得到任何形式的医疗护理，疟疾的致死率的估计非常困难。有资料表明冈比亚1～4岁的所有死亡儿童中，因疟疾而死亡的占25%，但这一资料很不准确。捕杀繁殖期的蚊虫，减少疟疾的传播，可降低疟疾的死亡率。

（三）临床流行病学

因发病年龄和地理区域的不同，疟疾的临床表现并不相同，在非洲的部分热带地区，疟疾是全地方性的（儿童中的寄生率>75%），人们每天有可能遭到1～2次有感染性的蚊虫叮咬，在这些地区，1～3岁儿童疟疾的主要临床表现是严重的贫血，脑型疟疾很少见。在非洲其他疟疾流行程度稍低的地区，年龄稍大一点的儿童感染疟疾的主要临床表现是脑型疟疾。Snow经调查后发现：疟疾的传染程度同重症疟疾的发病率间呈负相关关系。生活于全疟区或高疟区（儿童的感染率在50%～75%间）的非洲成人从不患重症疟疾。但是在疟疾的散发地区却可发生重症疟疾，比如东南亚地区，恶性疟疾的传播不稳定，成人患恶性疟疾就相当常见。获得性免疫在疟疾的临床流行病学中起主要作用。在高疟区，疟疾的患病率很高，儿童频繁感染疟疾。一旦到十岁左右，他们就获得了足够免疫力，能够防止重症疟疾的发生，尽管不能防止感染和寄生物血症。在低疟区和疟疾散发区，各年龄组人群均易感重症疟疾。

在世界上的许多地区，疟疾和爱滋病毒感染可以并存，关于二者之间相互作用和相互影响已引起许多研究人员的关注。从理论上讲疟疾可加速爱滋病进程，爱滋病病毒感染可使疟疾感染恶化。但缺乏相关的研究来证实。

三、临床表现

(一) 无并发症的疟疾

无并发症的恶性疟疾，其临床表现非常类似于其他三种良性人类疟疾。开始时其症状甚至可能比间日疟还轻。其症状为头痛、肌痛、乏力、烦躁不安，24～48 小时后出现发热，发热通常伴有畏寒、寒战、偶尔伴有发冷僵硬。头痛、肌痛会加重，并出现厌食。在单纯恶性疟原虫感染时很少见到典型的间日热，偶尔最高体温可以超过 39℃，虽然肺功能检查无明显异常，但诸如咳嗽、呼吸急促等呼吸系统症状也会出现。肝、脾肿大，轻度腹部不适、恶心、呕吐、腹泻、便秘也均常见。疟疾感染所致的复杂临床症状没有特异性，对诊断没有太大帮助。任何居住在或去过流行区的临床单纯表现为发热的患者，都应高度怀疑疟疾，直到临床证实为其他疾病。

在不同地区和人群中，急性疟疾感染发展成为重症疟疾的比例不同。这一比例受到抗疟治疗的严重影响。据估计，在冈比亚儿童中，急性疟疾感染发展成为重症疟疾的比例约为 1%，在泰国的成年人中，疟疾的死亡率为 1‰。

(二) 成人和儿童的比较

在非洲儿童和无疟疾免疫力的东南亚成人两组人群中进行了重症疟疾的研究，在这两组人群中临床表现差别显著（表 16-4）。

表 16-4 恶性疟疾：非洲儿童和东南亚成人间的差别

特　点	非洲儿童	东南亚成人
性别	男性＝女性	以男性为主，可能同暴露的工作方式有关
并发症出现前的症状持续期	典型为 1～2 天	通常为 4～5 天
惊厥	常见，无脑型疟疾也可发生	不常见，通常有脑型疟疾的特征
肾衰	罕见	常见（30%）
黄疸	少见	很常见（50%）
低血糖	发生率 40%，常由疾病引起	发生率 20%，常由奎宁引起
脑型疟疾患者在治疗中的昏迷持续时间	通常 1～3 天	通常 2～5 天
脑型疟疾的神经系统后遗症	发生率 10%	发生率 1～2%
死亡率	20～30%	20～30%

非洲儿童的疟疾感染有两种临床表现，一是重症贫血，表现为严重的呼吸窘迫，另一种是脑型疟疾。在无疟疾免疫力的患者中，作为多系统疾病一部分的昏迷更易发生。脑型疟疾有可能伴发黄疸，急性肾功能衰竭、黑尿热、重症代谢性酸中毒、血液动力学性休克（寒性疟疾）。前面已经提到，高疟区的非洲成人不会患恶性疟疾。对亚洲儿童的重症疟疾还没有进行同等程度的研究，尽管有证据表明，无疟疾免疫力的青少年，其症状介于非洲儿童和亚洲成人之间。比如：要求透析的肾功能衰竭在亚洲青少年中的发病率为 5%。

（三）脑型疟疾

重症疟疾引起意识损害的原因包括：发作的形式、低血糖、重症酸中毒和低血压（休克）。引起昏迷的非脑原因可以使脑型疟疾恶化。在临床工作中，任何患者只要被证实有恶性疟原虫感染和意识的损害或其他脑功能异常，都应看作重症患者，都要立即进行抗疟治疗并进行特别监护。

1. 成人脑型疟疾　通常表现为弥漫性、对称性脑病，可由癫痫大发作所诱发，也可以在几个小时内逐渐发展而来，严格定义的脑型疟疾要求：在外周血的涂片上发现无性繁殖阶段的恶性疟原虫，癫痫发作后的昏迷至少持续30分钟，并排除其他原因所导致的脑病（如细菌性脑膜炎、病毒性脑病），低血糖也应被排除在外。不能被唤醒的昏迷有以下两点要求，一是GCS（glasgow coma scale）评分中运动评分≤3（失定向），二是语言评分≤2（完全不能理解声音的含义）。GCS中的睁眼部分评分意义不大，因为在脑型疟疾患者中，尽管患者处于深昏迷，但眼睛是睁开的。局灶性神经系统体征常见。尽管有轻度颈项强直，但细菌性脑膜炎引起的显著的假性脑膜炎特征——畏光、高度颈项强直见不到。瞳孔对光反射、角膜反射存在，眼—头、眼—前庭反射正常，而辐辏反射常出现障碍，原始反射如撅嘴反射可能出现，下颌反射通常是活跃的。可能会出现全身肌张力增高，踝阵挛很容易诱发，对称性腱反射活跃。肌张力低下偶尔也可以见到。腹壁反射通常消失。在重症患者，去脑强直（四肢伸性强直）、去皮质强直（上肢屈曲、下肢伸直）可自发出现（在并发低血糖时），也可由有害刺激诱发。

在无疟疾免疫力的成人中，惊厥的发生率要少于儿童，大约20%的脑型疟疾出现惊厥，无意识障碍的患者很少发生惊厥，惊厥的发生同低血糖无关。

在成年患者，昏迷通常持续1~5天（平均2天），但偶尔也可持续达2周，大多数患脑型疟疾的成年人，从昏迷中醒来后无明显神经系统异常残留。

2. 儿童脑型疟疾　儿童脑型疟疾的严格定义为：失去对疼痛刺激定位的能力。这项检查不适用于年龄特别小的儿童。尽管Blantyre昏迷评分表不太准确，但临床上也常用，严格定义的脑型疟疾评分≤2/5。较长一点的儿童可以用成年人GSC来评估。对于儿童，其他一些引起意识障碍的病因也应考虑到，例如惊厥（比一般的良性惊厥有更长的发作后期），低血糖（在早期，对静脉注射葡萄糖反应良好）及服用镇静药，对于科学研究来说，确切的脑型疟疾的定义很重要，但在实际临床工作中，任何出现虚脱的疟疾患儿（伴有或不伴有意识障碍）都应按重症疟疾来治疗。所谓虚脱是指在无搀扶的情况不能坐稳，而正常的同龄人却可坐稳。在临床上虚脱易于识别，需要紧急治疗。对脑型疟疾来说，从发热到出现昏迷，非洲儿童一般为48小时，这比没有疟疾免疫力的成年人短得多。他们的苏醒也要快一些，通常为2~3天。在深昏迷的患者，辐辏反射异常，全身肌张力增高或降低，去皮质或去脑状态及角弓反张都可能出现，可发生脑干疝，继之出现脑干体征，随后患者就可能死亡。

在患疟疾的非洲儿童中，惊厥是最常见的神经系统临床表现，70%以上的脑型疟疾患儿会出现惊厥。惊厥可作为脑型疟疾的一部分出现，也可单独出现。Crawley在一项研究中指出，脑型疟疾患儿出现癫痫随后收住院，这其中有25%患儿的脑电图显示有隐性的癫痫持续状态。这些患儿，癫痫发作的临床表现多种多样，如不规则的呼吸方式，眼球震颤，手指和口角的轻微抽动。在服用抗惊厥药物后，这些患儿的癫痫发作会迅速终止。无

意识障碍的恶性疟疾患儿也常发生癫痫，特别是3岁以下的人群，其中的一些癫痫发作属于热性惊厥。

3. 神经系统后遗症 部分脑型疟疾患儿虽生存下来，但却残留有神经系统后遗症，如共济失调、皮质盲和偏瘫等，成为人类社会的巨大负担。这些后遗症往往同长期深昏迷、惊厥的反复发作和低血糖有关。神经系统并发症的发生率可能在20%以上，但病后6个月这一比率就下降到了<5%。关于轻微的神经精神后遗症是否持续存在，有不同的说法。现在还不清楚，脑型疟疾是否对儿童的社会心理和智力发展有长期影响。

4. 其他一些神经系统表现 恶性疟疾的神经系统表现不仅有昏迷、癫痫发作、神经系统后遗症，在越南的成年人中还有一种自限性的疟疾后神经系统综合征。这种患者表现为急性意识障碍、精神错乱、癫痫发作或震颤。一项研究表明，从疟原虫的清除到神经系统症状的发作，平均历时96小时（6小时~60天），这种综合征在所有恶性疟疾患者中的发病率为0.12%，相对于无并发症的疟疾，它引发重症的机率通常要多300倍。一项随机实验表明，这种综合征更易发生在用甲氟奎进行抗疟治疗的患者中，而用奎宁和磺胺多辛/乙胺嘧啶联合进行治疗的患者则不常见。

5. 低血糖 恶性疟疾患者常并发低血糖，而且预后较差。低血糖可能由疾病本身引起，也可能是奎宁或奎尼丁抗疟治疗的一种副作用。低血糖的临床表现有时不典型，被错当成恶性疟疾本身的临床特点，如出汗、焦虑、意识模糊、昏迷。如果临床上怀疑低血糖，而又不能立即得到血糖测量结果，应立即给予50%葡萄糖进行实验性治疗。如果低血糖确实存在，那么这种实验性治疗会使症状明显改善。

6. 酸中毒 在恶性疟疾患者中，代谢性酸中毒的病理生理及其预后直到现在才受到重视。非洲恶性疟疾患儿中出现的呼吸窘迫综合征，以前或者未被认识，或者被错误地归因于重度贫血（其次为心衰），现在认为主要是由乳酸在体内堆积和肾重吸收重碳酸盐障碍所致。重症疟疾患者均会出现肾重吸收重碳酸盐障碍。另外，血容量减少和贫血同乳酸酸中毒也有一定关系。以前有人认为脑脊液乳酸盐升高的脑型疟疾患者预后较差，但临床情况并非如此，因代谢性酸中毒既可累及脑，也可不累及。

7. 重度贫血 贫血是恶性疟疾常见的症状。疟疾是疟原虫对红细胞的感染，贫血是其必然结果。如果贫血特别显著，贫血本身也可看作是重症疟疾的一个诊断标准。在因疟疾而被收入肯尼亚医院的2 433名儿童中，重度贫血（Hb<5g/dl）的发病率为29%，其致死率为18%。这高于8%的总死亡率。重度贫血如伴发呼吸窘迫，其症状将会特别严重，因重症疟疾而收住院的越南成年人中，重度贫血发病率为16%，90%的重度贫血患者伴有至少一种以上的重症疟疾的其他症状，并且重度贫血本身也不能作为一个预后差的有效指标。

8. 肾功能衰竭 疟疾患者的肾脏损害形式多种多样，其中最重要的是“急性肾小管坏死综合征”，这种综合征类似于脓毒症时的肾脏损害。肾功能衰竭最常见于无疟疾免疫力的患者。偶见黑尿热。在三日疟患者中，由肾小球肾炎所致的肾病综合征是疟疾的长期表现，在这里不进行讨论。

在无疟疾免疫力的患者中，急性肾功衰竭的发生率很高，在560例收住院的重症越南成年疟疾患者中，有158例（28%）入院时有肾衰（血肌酐）288μmol/l（3mg/dl）），41%的患者在疾病的不同阶段出现肾衰，最后有14%的患者需透析治疗。入院时有肾衰的患

者，其死亡率较高（有肾衰的患者死亡率为29%，无肾衰的患者为9.2%）。这一点同患重症疟疾的非洲儿童有明显不同，这些儿童的肾功能异常通常是亚临床性的，绝大多数不需透析治疗。

重症疟疾患者的ARF可能是急性多系统衰竭的一部分，也可能是重症患者度过最初急性阶段后几天内发生的。肾衰的患者最初的表现为少尿或无尿，多伴有黄疸和乳酸酸中毒，常需立即或早期透析。当疟疾急性阶段过后，如发生肾衰，多为非少尿性肾衰，很少需透析治疗，如这组患者需透析，其指证往往不是高血钾或水潴留，而是尿毒症或非乳酸酸中毒。

疟疾患者急性肾衰的临床特点同细菌性脓毒症或低血容量引起的“急性肾小管坏死”综合征非常相似，表明二者的病理过程可能相同。从几个发生肾衰的疟疾患者身上所取的肾活检显示肾小管的病理改变同ATN相一致，也支持上面的推论，而肾小球肾炎的报道却很少。

9. 黑尿热　黑尿热临床特点是发热，大量的血管内溶血和血红蛋白尿，在严重的病例会导致急性肾衰。它的确切病因不清楚，没有任何一种单一的病因能够解释所有黑尿热病例。人们已经知道黑尿热仅发生于热带的疟疾流行区，并且同疟原虫感染，服用奎宁及6-磷酸葡萄糖脱氢酶缺乏有关系，但是这些因素如何导致溶血尚不清楚。以前，黑尿热曾是导致肾衰和疟疾患者死亡的主要原因，现在已很少见到。

10. 黄疸　黄疸同ARF一样也非常常见。黄疸同肾衰、脑型疟疾、重寄生血症有一定关系，它是由溶血和轻度肝功异常联合作用而引起。患者不会发生伴扑翼样震颤的严重肝功能异常和肝性脑病。血清转氨酶有可能升高。肝功下降有可能导致乳酸酸中毒。

11. 肺水肿　肺水肿是重症疟疾的严重并发症，常见于孕妇，如果没有机械通气设备，肺水肿常会致死。从临床来看，它类似于成人呼吸窘迫综合征。虽然液体过量可促进肺水肿，但患者的中心静脉压和肺动脉压通常是正常的。

12. 血液动力学性休克（寒性疟疾）　血液动力学性休克是重症疟疾的一个严重并发症。同细菌性败血症相同，其特点是全身血管张力降低，而心输出量升高或正常。休克通常是在其他严重疟疾并发症基础上发生的，常伴有血浆乳酸水平升高和代谢性酸中毒，预后很差。偶尔伴发细菌性败血症，但血培养通常是无菌的。

13. 止血功能异常　重症疟疾患者发生出血的危险性增加，特别是当发生多系统功能异常时。鼻出血，牙龈出血甚至更为严重的上消化道出血都会发生，但危及生命的出血很罕见。疟疾患者血小板减少常见，但血小板很少低于25 000/μl，除非伴发特别严重的疾病。弥漫性血管内凝血的实验室检查通常是正常的。

（四）导致不良预后的因素

因疟疾而住院的肯尼亚儿童中，发生呼吸窘迫或意识障碍的患者的死亡率为84%。其他能导致死亡的高危因素有低血糖，血浆乳酸升高或酸中毒，脑脊液乳酸堆积（表16-5）。外周血涂片见到成熟的疟原虫也预示预后不良。

表 16-5 重症疟疾的实验室特点与预后的关系

检查类别	预示不良后果
1. 血液学检查	
正常色素性正常红细胞贫血	Haematocrit < 15% 或 Hb <5g/dl
血小板减少	
血纤维蛋白原过少症	
含色素的白细胞	> 4%（循环中的嗜中性粒细胞）
血红蛋白性贫血	
寄生物血症	> 10% 或 500 000/dl；外周血可见到成熟的疟原虫
红细胞变形能力下降	下降
2. 生化检查	
低钠血症	
低氯血症	
低磷酸盐血症	
低糖血症	存在
代谢性酸中毒	标准碱缺失 > 3.3mmol/l，ph > 7.3
乳酸酸中毒	> 4mmol/l
csf 乳酸升高	升高
高胆红素血症（*）	
氮质血症（*）	升高，成人肾衰致死者可升高三倍
中度升高的转氨酶	
升高的肌酸激酶和肌红蛋白	

注：（*）罕见于非洲儿童。

在成年疟疾患者中，如出现昏迷、躁动不安、少尿、黄疸、休克都表示预后不良。判断预后有用的实验室指标有：儿项酸中毒的指标（血浆和脑脊液乳酸升高，或 pH 值的降低），周围血涂片中发现白细胞色素和/或成熟的疟原虫及低血糖。外周血疟原虫计数也同并发症的发生，甚至死亡密切相关，无获得性疟疾免疫力的患者，如外周血疟原虫记数 > 40% 就应按重症疟疾对待。

成人和儿童中，脑型疟疾的总死亡率为 20% ~ 30%。在无获得性免疫的成人中，死亡率的高低同并发症的多少密切相关。一项 560 例脑型疟疾的研究显示，死亡率约为 6%（ND，unpuhhihed ohremtionl）。如果有休克、黄疸、肾衰、低血糖、重症贫血的重寄生血症等并发症，则死亡率更高。如果有一项并发症则死亡率为 15%，有两项则为 25%，超过三项以上则死亡率超过 40%。现在还没有大量的关于发展中国家重症疟疾患者在重症监护病房中接受治疗的资料，但有证据表明其死亡率同上面所述的非常相近。

四、脑型疟疾的病理特点

意大利的 Marchiafava 和他的研究小组于 19 世纪晚期就开始了脑型疟疾的病理学研究。自此以后，大量的研究成果被发表，尽管这些研究在规模、程度（深度）、临床和病理的

相关性方面存在着差异。这些研究项目内部和项目之间混乱的异质性，是造成确认脑型疟疾病理特征的重要障碍。许多普通的病理特征已经被认识，尽管它们的意义和病因学依然存在争议。随着世界卫生组织诊断标准及新的试验方法（如电镜、免疫组织化学及分子生物学等）的应用，使得最近大量的临床病理研究方向又转向了脑型疟疾的病理学。

（一）受感染的红细胞凝集

第一个阐述这一凝集过程的是 Marchiafeva 小组。相对于正常红细胞，这些被感染的红细胞极大地增加了血液循环阻力，它们聚集在大血管的周边部，在部分毛细血管使血流缓慢，甚至完全停滞。

死亡的脑型疟疾患者尸解后，脑组织的组织学电镜检查显示由于大量被感染红细胞的存在使得脑微血管扩张，这些红细胞通过其表面的结节蛋白黏附于脑的内皮细胞上。出现这种现象的原因是：晚期滋养体和裂殖体感染的红细胞选择地从正常循环中消失，而堆积在重要器官的微血管内。这一过程同临床上的细胞黏附现象相联系，这一过程的特征是 PRBC 以受体为介导黏附在内皮细胞上。

一些研究表明，重症疟疾中昏迷的发生同脑微血管中红细胞凝集密切相关。而另外一些研究则认为昏迷的发生同红细胞凝集无明显关系，这些研究没有考虑到诸如患者死亡前治疗持续的时间等因素，这些因素能够影响到红细胞凝集的组织学观察。

（二）色素沉着和吞噬作用

当疟原虫进行孢子生殖时，残留的红细胞膜外壳则黏附在脑的内皮细胞上，这些外壳中含有人体所不需要的疟原虫残留物，如疟色素及疟原虫在发育过程中消化血红蛋白所遗留的破碎物。当新近被未成熟的环形疟原虫所感染的红细胞重新进入血液循环后，沿脑血管可以见到色素沉着。循环着的单核细胞吞噬红细胞外壳和疟色素。疟色素有毒并且对体外的单核细胞有刺激作用（如刺激 TNF α）。PRBC 破裂后留下的疟色素对脑的内皮细胞也会产生直接的病理、生理影响。

（三）出血

出血是脑部常见的一个病理特征，肉眼可以观察到脑组织上有多个小的淤点，这些出血通常位于皮质下白质的边缘。组织学检查显示有 3 种类型出血：第一种是单纯的淤点出血，在诸如一氧化碳中毒和气压伤时，可以见到这种出血；第二种是环行出血，其特点是中央为坏死血管，周围环绕着未被感染的红细胞，再向外是 PRBC 及白细胞；第三种是 Dürck 肉芽肿，中央是血管，周围被小胶质细胞及星行胶质细胞所包围。

（四）脑水肿和脑肿胀

放射学的证据及颅内压检测都表明在许多重症疟疾患者中确有脑肿胀。然而，却缺乏脑水肿的病理学依据，如脑室周围、脑实质及细胞内水肿。越南成年疟疾患者的尸解显示无广泛的细胞水肿、脑干疝或脑的重量增加。另外一些来自非洲儿童的资料也显示无脑水肿。一项正在进行的关于马拉维儿童的研究却显示有脑水肿，因而不同人群之间有一定差异。儿童患者脑肿胀的发生率明显高于成人，可能是二者在脑血管自动调节或血脑屏障的维持方面存在差异。一个关键的问题是：是否脑肿胀和颅内压升高意味着脑水肿存在。PRBC 在血管内的堆积可能会导致脑体积增大。然而，有一点是肯定的，因脑型疟疾而死亡的患者能发现脑水肿。

（五）白细胞和星形角质细胞的炎性反应

对脑型疟疾患者脑的脉管系统中白细胞的观察各不相同。许多研究认为白细胞的出现是一个常见的病理特征，几个学者甚至认为他们阐明了内皮细胞损害的病理生理机制。来自动物模型鼠的资料表明：患脑型疟疾的鼠确有血管内白细胞堆积，随之发生的炎性反应前的细胞增殖，可能在疟疾的病理中起主要作用。除出血区域周围白细胞外渗外，白细胞本身迁移入脑不是人类脑型疟疾的一个病理特点。

有人认为，循环中的白细胞或星形胶质细胞在炎性反应前的增殖反应，明显地促成了鼠疟的病理过程，这种鼠疟类似于脑炎。有证据表明，在越南脑型疟疾患者中，存在脑内皮细胞的激活，血脑屏障连接蛋白的局部破坏，及与之相关联的外周血巨噬细胞激活。外周血巨噬细胞的激活可能反映了血脑屏障的功能异常，这种变化发生在鼠疟模型中，然而鼠疟和人疟有很大差别，特别是鼠疟没有感染的红细胞在脑中的凝集，鼠的动物模型为研究人类疾病的病理生理机制提供了方便，但不能完全准确地反映人类疾病。

（六）神经元毒性和神经元变性

关于脑型疟疾中神经元变性的报道很少。尽管有 PRBC 凝集，但令人惊讶的是广泛的神经元缺血或内皮细胞损伤并不常见。Marchuafava 和 Bignami 曾报道在脑细胞中有染色质溶解，并以此来解释临床上几个脑干症状突出的病例。Rigdon 曾报道小脑中有 Purkinje 细胞减少和脑组织局部变性。In vitro 的研究也表明，脑型疟疾患者体内循环中的抗体能抑制体外 Purkinje 细胞的生长。最近研究较多的是来自 Kynenrinime 通道的兴奋性毒性神经递质的潜在作用，这种递质在鼠疟模型中可导致昏迷。当前主要通过再灌注损伤。兴奋性毒性神经递质的释放和细胞凋亡来研究神经元的死亡，随着这一研究的深入神经元毒性在人类脑型疟疾病因学中的作用也会越来越清楚。

五、脑型疟疾的病理生理机制

作为一种中枢神经系统的感染，脑型疟疾有许多令人感兴趣的特点。第一，昏迷的机制尚不清楚。脑型疟疾的病理特征是受疟原虫感染的红细胞黏附在脑深部微血管的内皮细胞上，但这如何导致昏迷还存在很大争议。第二，如果患者被救活，昏迷通常是完全可逆的，特别是在无获得性疟疾免疫力者，这些患者残留神经系统后遗症的机率是 1%。

（一）疟原虫细胞黏附和宿主“堆积”受体

受恶性疟原虫感染的红细胞可黏附内皮细胞，这种红细胞还表现出其他的黏附表现型，如黏附未被感染的红细胞（形成玫瑰花环），黏附白细胞和血小板这种黏附就如同感染细胞间的自身凝集反应。In vitro 研究显示，细胞黏附是一个特异的受体介导过程，大量的各种各样的宿主分子以重组体蛋白的形式出现在内皮细胞层表面。这些分子包括：血小板（TSP）、CD_{36}、IcAM－1、VCAM－1、E－选择素，CD_{31}，硫酸软骨素 A、和整合素 23BV。利用免疫组织化学方法对受体的研究证实，脑型疟疾患者脑中确有这种受体表达，并且部分受体上调。然而，这种受体表达方式并不能解释特异性的脑受体内聚，因为相同的受体在身体其他血管床中也有表达。堆积受体表达上调是由于全身性内皮激活，并不是特异性地出现在脑型疟疾中，患疟疾时的其他血管床及其他全身感染性疾病都可出现。

在脑型疟疾中，是否疟原虫的堆积可直接导致昏迷，尚存在争议，一项关于 50 个越南成人重症疟疾患者（伴有或不伴有昏迷）的研究证实，将存活时间和治疗持续时间都考虑进去，所有 CM 患者都显示有脑堆积，尽管许多有脑部 PRBC 堆积的患者直到死亡依然

没有出现昏迷。堆积对 CM 病的昏迷是必须的（必不可少的），但不是昏迷出现的全部原因，其他一些学者认为"堆积"仅仅是一种副现象，CM 的所有症状均可由循环中可溶性因素引起，如细胞增殖或含氧化物等（Clark 1991～1992）。极有可能的是在 PRBC 堆积后，启动了一系列反应，可能包括可溶性介质释放，这种介质来自于 PRBC 或宿主脑细胞，后者可能直接导致昏迷。

（二）疟原虫黏附配体

关于疟原虫黏附配体对宿主内皮细胞堆积受体的黏附性多大？还知之甚少，利用显微操作法克隆疟原虫的体外实验显示：对 ICAM－1 和 CD_{36}的黏附是分开的独立的。抗愿表型同细胞黏附的变化相适应，表明这两种表型由同一分子构成。利用生化技术对实验室隔离种群的细胞黏附特性进行研究显示：恶性疟原虫红细胞膜蛋白－1 起一定作用。在恶性疟原虫基因库中一个大的基因家族－Var 基因的确定，使 PfEMP－1 克隆最近得以实现。一个多基因家族随机分布在恶性疟原虫基因库中，但主要集中在断粒表达区。他们有几个区域，包括同达非血型抗原结构序列相似的达非结构非结构域。对配体结构序列的研究有助于阐明细胞黏附表现型差异的机制，这种细胞黏附表现型因疟原虫种类和他们同宿主受体的相互作用不同而存在差异。

（三）血脑屏障的内皮激活

无论是来自临床的还是来自动物模型的资料都表明，脑微血管中 PRBC 堆积同内皮激活密切相关，免疫表现型发生了改变。电镜显示：内皮细胞的培养显示：这些细胞发生了明显的形态学改变，如对一些疟原虫感染的红细胞的吞噬作用，尽管在人类还没有发现这种现象。比较合理的解释是，PRBC 对脑内皮细胞的黏附通过象 ICAM－1 和 CD_{31}的分子有可能产生受体介导的细胞信号，这些信号可导致血脑屏障结构和功能改变。PRBC 对脑内皮细胞的黏附可能有一定意义，不仅因为他对血流的阻碍作用，而且会导致血脑屏障功能障碍，同外周胶质细胞激活相联系的血脑屏障渗漏和 TNFα 分泌，可见于 CM 的鼠模型。

（四）可溶性神经活性介质

疟疾昏迷的快速可逆性使许多作者相信 CM 的症状可能是由可溶性快速弥散性神经介质而引起。这些可能是疟原虫毒素存在，由感染引起的宿主细胞毒素的释放，中枢神经系统内局部神经活性介质的释放，后者可产生一种碎样作用。

（五）TNF_{α}

同重症脓毒血症类似，TNF2 及其他一些炎性前细胞毒素是导致重症疟疾患者出现多系统器官衰竭的低血压的重要的假定性因素。非洲患儿血浆中 TNF_{α} 水平升高同疾病的严重程度密切相关。许多其他疾病，如间日疟，血浆中 TNF_{α} 水平也很高。但大多数临床上却没有昏迷，因而单纯的全身性 TNF_{α} 升高并不是脑部症状惟一原因。

（六）氮氧化合物

脑实质中释放一氧化氮也曾被认为是引起脑型疟疾昏迷的可能机制。然而对血清、脑脊液中一氧化氮代谢的研究却得出了相冲突的结论。许多研究发现血浆中 PNI（氮反应中间物）和疾病的严重程度呈正相关，然而另外一些研究却发现二者之间无联系，甚至呈负相关。脑脊液中的水平也无任何有用的价值。如果说一氧化氮在脑型疟疾中的病因学中起一定作用，那也是在局部起作用。对脑脊液和血浆只一氧化氮代谢水平的检测是一种相当迟钝的方法。

（七）颅内压、脑血供和脑水肿

疟疾患者的颅内压可以通过腰穿时脑脊液压力或颅内压检测来估计。患 CM 的东南亚成年人脑脊液压力不升高。但在非洲儿童 ICP 升高的水平却同不良预后密切相关。颅内压的升高可能会导致脑灌注压的降低，既而引起细胞毒性水肿，在非洲儿童还会引起脑干疝。然而，尸解表明，越南患者脑干疝的发生率相当低。东南亚成人患者的影象学检查也表明大多数患者无脑水肿，因此，患 CM 的不同人群其 ICP 可能不同。

（八）宿主对脑型疟疾易感性和抵抗力的遗传多态性

宿主对脑型疟疾的易感性和抵抗力存在着遗传多态性，最早被描述和了解最好的是遗传性红细胞疾病。在疟疾流行区的人群中，关于这些疾病的遗传密码的突变率较高。纯合子是一种有潜在危害性的表现型。对抗疟原虫感染来说杂合子具有一定优势。这些遗传性红细胞疾病包括：镰状细胞性贫血、遗传性卵性红细胞增多症和 α、β 型地中海贫血，这种多态性只所以能增强宿主的抵抗力，据认为是由于降低了疟原虫入侵人体和在红细胞中生存的能力，许多 HLA 等位基因，特别是冈比亚儿童的 HLA－B53，都对重症疟疾起一定防护作用。但情况并不总是这样，他们的病理生理意义还不太清楚。最近在 TNF2 基因的启动子区域发现了一种同疟疾密切相关多态性，从理论上讲，这种多态可以通过改变个体细胞毒素对感染的反应而影响疾病。另外，最近还确认了一种可使肯尼亚儿童脑型疟疾发病率升高的多态，这种多态位于堆积受体。关于宿主遗传易感性的研究才刚刚开始，但已显示出良好的发展前景，在今后的几十年中，这项研究一定会对重症疟疾病理生理的理解起最大推动作用。

六、诊断及治疗

（一）诊断

脑型疟疾是一种临床急症，应立即对患者的情况进行评估，包括并发症，迅速给予抗疟治疗和其他支持疗法，在设备齐全的病房内有经验的护理人员进行细心的监护。

对于曾在疟疾流行区居住过的有意识障碍或癫痫发作的患者都应怀疑为脑型疟疾，不管他们是否预防性的服用过抗疟药物。疟疾也可通过蚊叮咬以外的其他方式传播，如输血、污染的针头或器官移植等，如没有考虑到这一点有可能延误诊断，这种延误是非常危险的，如果一个重症患者被高度怀疑为疟疾而第一次涂片是阴性的，也须根据经验进行抗疟疾治疗。

1. 血涂片　外周血涂片是最敏感，特异性最高的检验方法，这种检查方法是有显微镜对外周血涂片上的感染红细胞进行计数，外周血涂片是经改进的志姆萨染色或反向菲德染色处理过的，如果涂片在染色之前用酒精固定，那么在完整的红细胞内可见到疟原虫。用受感染红细胞的百分率来表示涂片的计数，以上所述为磨片法。较厚血涂片可直接染色，红细胞被溶解，仅留下可见的疟原虫和白细胞核，这就是所谓的厚片法，用与每 200 个或 400 个白细胞相伴的疟原虫数来表示其计数。薄片法易读而厚片法较为敏感，一个技术熟练的读片人在厚涂片上应该能够分辨出每分升 20～50 个疟原虫。在西方的实验室中并不常规做厚涂片，即使在自动细胞计数的今天，薄涂片的人工显微镜检查还是必须的，如果怀疑为疟疾，薄涂片和厚涂片的人工显微镜检查都要进行。依据经验，甚至能从血涂片上疟原虫的形态判断出其种类。如果血涂片可疑，应将其送往查询中心，并开始抗疟治

疗。

生活于疟疾流行区的患者可能仅有很轻微的，伴有发热的寄生虫血症（发热由非相关疾病而引起），由于寄生虫血症症状轻微很容易被忽视。如果患者在感染疟原虫之前或感染同时曾进行抗疟治疗，那么他的血涂片开始可能为阴性。如果临床怀疑为疟疾感染，血涂片检查应反复进行。有重症疟疾症状和体征的无获得性免疫力的患者，如果在低倍镜下发现其循环中的白细胞质中出现疟原虫色素的碎块，那么患者就应该确诊为重症恶性疟疾。

2.PCR 调查发现，PCR技术同厚片法一样具有高度特异性和敏感性，目前，在这一领域PCR技术应用起来较为复杂，但是作为科学研究的手段其潜力巨大，PCR核酸技术能用于鉴别物种，种属变异（可用于流行病学，免疫学的研究，临床研究中的再感染和短期复发的鉴别）和分析辨别，疟原虫的发育阶段（分析其mRNA）。PCR技术甚至可用于存储吉姆萨染色的血涂片。

3. 快速诊断方法 最近，出现了许多快速诊断疟原虫感染的方法，第一种是以吖啶橙荧光技术为基础的，经改进并应用于临床的定量裸衣（OBC）技术。最新的是浸润片方法，这种方法是测定疟原虫乳酸脱氢酶。后一种方法可检测疟原虫并分辨其种属。而前一种方法对恶性疟原虫具有特异性，二者都不如厚片法敏感，但无疑这两种方法会在疟疾并不常见的欧美国家的实验室中起一定的作用。

4. 最初的评估 如果临床确诊或高度怀疑为疟疾，在检查完呼吸道和称完体重后，就应开始抗疟疾治疗。一个快速的临床评估包括意识水平（包括正式的可分解的昏迷评分），体液状况，血液动力学和呼吸状况，应采血进行血糖测定。外周血涂片、血细胞计数、动脉血气分析（如果可能）及生化检查，如果存在，或不能排除低血糖，应按低血糖给予治疗，如果存在呼吸窘迫或低血氧，应给予吸氧。如果脱水即应补液。如果确诊或高度怀疑为重症疟疾，应将患者转入ICU。

5. 脑型疟疾中腰穿的作用 由于脑型疟疾患者（特别是儿童）颅内压升高可能带来的病理生理后果，在处理昏迷的疟疾患者时，早期是否进行腰穿尚有争议。对于任何有意识障碍（或岁以下儿童的癫痫发作）的患者，腰穿对于排除细菌性脑膜炎是关键的。有人担心，对于有脑肿胀的儿童，腰穿会诱发脑疝。这是一种理论上的担心，但未被证实。而影象学检查却显示；大多数患脑型疟疾的儿童和成年人并没有脑水肿，虽然腰穿时显示约80%的患儿脑脊液压力升高，尽管都以为，不进行腰穿会延误确诊，但仍有人怀疑对重症疟疾患儿进行腰穿不安全。如果腰穿被耽搁，应给予适当的抗脑膜炎治疗，在CT扫描排除明显脑肿胀或神经系统症状明显改善48小时后，应行腰穿。如果早期进行了腰穿，关于腰穿前行CT扫描有利的观点同“只对可疑的脑膜炎患者做腰穿”的观点没有什么差别。没有证据表明成年患者的颅内压升高在疾病发展中起主要作用。腰穿通常被认为是一种安全的检查手段。有一点非常重要，所有的患者的抗疟治疗都不应被腰穿耽搁。

（二）疟疾的治疗

1. 疟疾的药物治疗 最近，在WHO的帮助下，一个工作小组制定了一个重症疟疾的化疗方案。化疗方案根据患者的健康状况而有所不同。指导性意见列于表16-6中。

表 16-6 重症疟疾的治疗

氯喹的抗药性和敏感性	氯喹敏感
1. 奎宁 其二氢氯 726 盐 20mg/kg（负荷剂量）溶于 10ml/kg 等渗液中静脉滴注，4 小时滴完。负荷剂量后，每隔 8 小时给 10mg/kg，直到患者能口服，口服药法，奎宁盐 10mg/kg（最大剂量 600mg）8～12 小时 1 次，共 7 天。或周效磺胺 25mg/kg、乙胺嘧啶 1.25mg/kg（最大剂量：周效磺胺 1500mg、乙胺嘧啶 75mg）。	1. 氯喹 氯喹基质 10mg/kg 加入等渗液中持续静滴，8 小时滴完，其后给予 15mg/kg，24 小时滴完。也可用氯喹，基质 5mg/kg 溶于等溶液中持续静滴，6 小时滴完，每 6 小时 1 次，直到 30 小时内总量达 25mg/kg
2. 青蒿琥酯 第 1 天静脉给予 2.4mg/kg，其后每天给予 1.2mg/kg，至少 3 天，直到患者能口服其他有效抗疟药。	2. 奎宁、青蒿琥酯、蒿甲醚、奎尼丁
3. 蒿甲醚 第 1 天肌注 3.2mg/kg，其后每天肌注 1.6mg/kg，至少 3 天，直到患者能口服其他抗疟药。	
4. 奎尼丁 奎尼丁基质 15mg/kg（负荷剂量）静脉给予，4 小时滴完，其后每 8 小时给予基质 7.5mg/kg（4 小时内滴完），直到患者能口服奎宁或周效磺胺/乙胺嘧啶，用量见①。	

注：如患者在此之前 12 小时内曾应用奎宁、奎尼丁或甲氟喹，就不应给予负荷剂量。

本表摘自世界卫生组织的《severe and complicated malaria》第 3 版。

(1) 奎宁 这是一种从金鸡纳皮中提取的生物碱，17 世纪 30 年代开始引起医学界关注，因为在那时用金鸡纳树皮成功的治愈了疟疾，直到二十世纪五十年代，奎宁一直是抗疟治疗的主要药物，其后奎宁逐渐被氯奎和其他合成抗疟药所替代。随着氯奎抗药性不可遏制的蔓延，奎宁再次成为应用最广的治疗重症疟疾的药物。奎宁通常由静脉给予，由于其对心脏的毒性作用（心电图上表现为延长的 Q－T 间期），因而需细心检测，如果没有检测设备，可以通过肌内注射，使药物迅速达到治疗浓度，重症疟疾患者迅速死亡，因此，使血药浓度迅速达到治疗水平至关重要。鉴于这一点，以前未曾用奎宁严格治疗的患者开始都应接受负荷剂量。在那些没有产生奎宁抗药性的地区，在给予负荷剂量以后，奎宁应每 12 小时给予 1 次。而在那些产生奎宁抗药性的地区，应每 48 小时给药 1 次，尽管每天 3 次最小剂量的胃肠外途径给药是谨慎的，但是一旦患者能够耐受以后，即应口服给药。口服奎宁制剂包括周效磺胺/乙胺嘧啶和甲氟喹，越南成人患者服用奎宁后严重神经精神反应的发生率为 5%。

奎宁通常会引起一种轻微但复杂的副反应，称为“金鸡纳中毒”（耳鸣、耳聋、恶心），这种副反应是可逆的，正是金鸡纳中毒的存在使奎宁口服过程顺应性很差。高浓度（或大剂量）奎宁会引起高胰岛素性低血糖，这种低血糖在无意识患者很难发现，而且特别常见于孕妇。肌内注射奎宁会引起无菌性脓肿。在越南，肌注引起的破伤风通常会导致死亡。根据流行病学资料，奎宁的应用同黑尿热密切相关，尽管其病理生理机制不清楚。

(2) 奎尼丁 奎尼丁是奎宁的非对应异构体，尽管奎尼丁的体内抗疟作用要强于奎

宁，但它对心脏毒性也更大。因而胃肠外输注奎尼丁时，必须行心脏检测，但奎宁或青篙素衍化物得不到时，特别是在发达国家通常用奎尼丁治疗重症疟疾。

（3）氯喹 氯喹（4－氨基喹啉）是一种合成的抗疟药物，二十世纪五十年代开始广泛应用（二十世纪三十年代由德国化学家合成）。相对于奎宁，氯喹起效快，而且副作用小，由于氯喹抗药性的广泛蔓延，限制了它在脑型或其他类型疟疾中的应用，现在只有少数地区（如中部美洲、阿根廷、北非和中东地区）还在应用。当奎宁的疗效不确定时，如疟原虫对氯喹敏感，就应当用疗效比奎宁好的氯喹，或者用青蒿素衍化物。同奎宁一样，氯喹应通过静脉缓慢给予，以防止心脏毒性的发生。氯喹也可以肌内注射或皮下注射的方式给予，由于二者的吸收速度也很快，因而也应十分谨慎。

（4）长效磺胺/乙胺嘧啶 如果恶性疟疾患者对氯喹有耐药性可联合应用长效磺胺和二氢叶酸还原酶抑制剂——乙胺嘧啶来替代奎宁或青蒿素衍生物对其进行治疗。两种药物要分别单独进行肌内注射，在无其他药物的情况下可用于脑型疟疾的治疗，由于其抗药性的蔓延和危重患者的药物吸收不良，使其只能作为重症疟疾患者二线用药。

（5）青蒿素衍生物 青蒿素从青蒿叶中提取的三萜内脂过氧化物。青蒿素及其衍生物蒿甲醚，青蒿琥酯是起效最快抗疟药物。大约在2000多年前中国医学就开始把青蒿作为一种治疗发热的药物应用于临床。二十世纪七十年代，中国的科学家从青蒿中提取了活性成分——青蒿素，并应用于临床，显示了很强的抗疟活性。随后中国科学家对其进行了一系列的研究，从二十世纪八十年代末，九十年代初青蒿素及其衍生物在东南亚和非洲得到了广泛应用。动物实验显示，大剂量的青蒿素有损伤神经细胞的可能，但是还没有发现其对人类有神经毒性作用。事实上，人对青蒿素有良好的耐受性，而且至今无青蒿素明显副作用的报道，尽管青蒿素是用于无并发症的几百万疟疾患者。青蒿素及其衍生物也被广泛和成功的应用于脑型或其他类型的疟疾。早期的一些研究显示蒿甲醚可能能够缩短重症疟疾患者的昏迷时间，降低其死亡率。可惜这些观点并没有被两个大型随机对照试验所证实，一个是在患重症疟疾576例冈比亚儿童中进行的，另一个试验是在患重症疟疾的560例越南成人中进行的。两项试验显示：在降低死亡率方面蒿甲醚和奎宁无差别。青蒿素和青蒿琥酯的栓剂已经被成功的用于包括脑型疟疾在内的重症疟疾的治疗，对那些没有胃肠外给药条件的偏远农村来说，栓剂的出现令人振奋，可以早期、安全的治疗脑型疟疾。

2. 支持疗法和并发症的防治

（1）护理 重症疟疾患者应加强护理，基本护理措施包括：血药浓度的检测、无意识患者的护理、保持患者的水平衡、保持无意识患者或类似患者的呼吸道通畅、留意低血糖反应和其他并发症的发生。

（2）低血糖 低血糖是重症疟疾和奎宁治疗时的危险并发症。所有重症疟疾患者特别是有意识障碍者，都应积极排除低血糖。如果无意识的患者不能立即测血糖，应在5～10分钟内静脉给予50%葡萄糖溶液50ml，进行实验性治疗。低血糖可反复发生，由奎宁诱发的低血糖可在最初治疗后几天内发生，因此应密切注意严重的或长时间的低血糖，如果不能及时纠正，可能会导致死亡或造成脑的永久性损害。

（3）惊厥（抽搐） 惊厥发生以后应立即给地西泮（直肠或静脉给药）或肌内注射副醛，通常单用地西泮就能很容易地终止抽搐，治疗难治或反复发作的癫痫的二线药物有苯

妥英和苯巴比妥。对于癫痫发作的预防，一项关于无获得性免疫力的泰国儿童和成人的小型研究表明，单用苯巴比妥（3.5mg/kg），可明显降低癫痫发作的频率。但是对于肯尼亚患儿即使大剂量也不能降低癫痫发作的频率，随后进行的一项随机双盲实验表明，大剂量苯巴比妥（20mg/kg），可明显减少肯尼亚脑型疟疾患儿的癫痫发作，但其死亡率也明显升高。

(4) 高热　在疟疾患者中常用醋氨酚来退热，可通过胃管给予或栓剂塞肛，然而，最近的一项研究表明醋氨酚可能会延长机体清除疟原虫的时间，非类固醇抗炎药可能也有效，但同时也增加了胃肠道出血的危险。

(5) 水电解质平衡　疟疾患者都有一点脱水，但输液还是应当谨慎，因为在疟疾患者即使在相对较低、甚至正常的肺灌注压下肺水肿都有可能发生。尽管严重贫血患者要求输血，但等渗盐溶液还是常规应用。如果存在休克或水代谢紊乱，就应当对中心静脉压（CVP）或肺动脉血压（PAOP）进行监测，使 CVP 维持在 $5cmH_2O$ 以下，PAOP 维持在 8～12mmHg。尽管脱水患者谨慎输液是必要的，但也有可能导致与低血容量相关的代谢性酸中毒迅速发展。

(6) 肾功能衰竭　一般来说，由疟疾引起的 ARF 同各种原因引起的“ATN”处理方法相同，但应特别注意输液不要过量，特别是在无机械通气设备的情况下。一项回顾性研究表明：在无透析设备的时代，由疟疾引起的 ARF 的死亡率为 70%，但在腹膜透析出现以后，其死亡率下降为 35%。尽管这项和其他一些研究都表明：急性腹膜透析对疟疾引起的 ARF 通常有效。但一项对照性研究显示：静脉－静脉血液透析在纠正酸中毒、清除肌酸酐、钾离子、缩短透析的依赖时间等方面都更有效，使死亡率显著降低。尽管血液动力学不稳定的患者需持续性肾替代疗法，但一般患者用间歇透析即可。透析的标准指征有：代谢性酸中毒、高血钾、水潴留，及尿毒症的症状和体征，在疾病进展迅速时，应降低标准。高钾血症患者（K^+7mmol/L）在等待透析时，应给予葡萄糖、胰岛素静脉注射，随后再给予钙。没有证据表明“扩张肾血管剂量”（venal dose）的多巴胺及大剂量速尿的应用在初发的或已经发生的肾衰中有作用。急性重症疟疾患者在血清肌酸酐和血钾升高之前，由于过度分解，常会出现严重的代谢性酸中毒，这类患者早期进行透析效果较好。

黑尿热的存在或发展并不是停止奎宁治疗的一个指证，除非有青蒿素可以替代它。总之，黑尿热的存在不应改变上述治疗原则。

(7) 血液动力学性休克　休克患者应立即给予吸氧和补充血容量，在补充血容量时须监测中心静脉压。防治大出血，通常为消化道出血，偶尔也有脾破裂。同时应注意脓毒症（或败血症）的发生，对可疑患者应做血液培养，如存在可用敏感抗生素治疗。如果有必要，可静脉应用多巴胺，以增强心肌收缩力。多巴酚丁胺或去甲肾上腺素也可用，但对它们在疟疾中的应用缺乏临床经验。肾上腺素可引起严重乳酸中毒，应避免使用。

3. 孕妇疟疾的治疗

无获得性免疫力的孕妇，如患恶性疟疾，其发生严重并发症的危险性很大，如低血糖、肺水肿、心衰和产后出血。胎儿也易发生低血糖、胎儿窒息。二者死亡的危险性很高。

如果有条件，应将孕妇收入重症监护病房，并且监测宫缩和胎儿心率、测血糖。虽然奎宁可能会使低血糖恶化并增加宫缩，但仍然是最常用的药物。蒿甲醚和青蒿琥酯对孕妇

更为安全。

4. 辅助治疗 近些年来，许多辅助疗法用于脑型和其他类型的疟疾的治疗。这些辅助疗法大多有理论依据，但通常是建立在未被证实的病理生理假设基础之上。但大量实验表明，其中部分疗法并无作用，另外一些辅助疗法，虽前景光明，但有待大量实验的证实，现在还不能用于疟疾的常规治疗。许多致力于寻找大量辅助疗法的研究人员所面临的一个难题是，缺乏进行大量临床研究的实验场所及脑型疟疾患者。因此并不是每一个理论假设都能得到检验。还没有一个治疗重症疟疾药物的有说服力的随机药物试验表明，现在的标准疗法能显著降低死亡率。

(1) 血液置换疗法 外周血疟原虫计数和疟疾的严重程度之间有一定相关性。根据这一说法，通过血液置换将重寄生血症患者体内受感染的红细胞几有关的体液毒素清除，可能有利于病情的改善。另一方面，用新鲜健康的红细胞置换受损的感染红细胞能纠正贫血，也支持血液置换疗法。然而，血液置换有一定危险性，特别是在发展中国家。在血液置换前，必须进行交叉配血实验，并且严格检测一些通过血液传播的病原菌（如 HBV 和 HIV)。严格而标准的治疗和护理能够将置换的危险性降低到最低。血液置换在部分患者依然适用，特别是无获得性免疫力的高重寄生虫血症（30%)。由于没有严格的随机对照研究，使得这一引人注目的疗法不能常规应用。

(2) 皮质类固醇激素 由于糖皮质激素（如地塞米松）具有强大的抗炎作用，且能明显减轻脑血管源性水肿，在过去曾被用于脑型疟疾的治疗，糖皮质激素的这一用法是建立在“通透性假说”基础之上的，这一假说认为微血管通透性增加导致的脑水肿在脑型疟疾的病理生理中起关键作用，有证据表明，重症疟疾患者有轻度全身微血管通透性增加，但影象学检查显示大多数脑型疟疾患者并无明显脑水肿。一项关于 100 例泰国成人脑型疟疾患者的双盲试验表明，在 48 小时内给予 2mg/kg 的地塞米松，并不能降低死亡率，反而增加了昏迷的持续时间，在 Irian JaYa 进行的另一项小型研究也表明大剂量地塞米松对脑型疟疾无任何帮助，由于这两项研究样本还不足够大，以至不能显示出死亡率的差异。迄今为止还没有关于皮质类固醇激素在非洲脑型疟疾患儿中使用的实验，从病理生理上讲，皮质类固醇对这组患者的大多数可能有益。

(3) 渗透性抗脑水肿药物 在脑型疟疾患者中，合理地使用甘露醇和尿素其作用类似于糖皮质激素的作用，一项关于肯尼亚脑型疟疾患儿的小型研究表明，对于有颅内压增高的脑型疟疾患儿，甘露醇能够在短期内降低颅内压。但是，并无临床证据表明渗透性脱水剂需常规应用。相反，渗透性脱水剂却有引起水电解质紊乱的危险。

(4) 铁螯合剂（去铁敏 B） 去铁敏是一种铁螯合剂，能够干扰疟原虫铁的代谢，因而具有弱的抗疟性。一项关于 83 例赞比亚脑型疟疾患儿的双盲随机实验表明，去铁敏能够相对的缩短昏迷苏醒的时间，但是，最近进行的一项大型的研究发现，在使用去铁敏组，死亡率却有轻度升高。

(5) 抗 TNF 抗体 在发现 TNF_α 血浆浓度高同脑型疟疾预后不良有关。之后，开始将抗 TNF 抗体用于脑型疟疾的治疗，然而，最近一项关于细胞毒素的研究发现，在无获得性免疫力的重症恶性疟疾成人患者中，相对于其他形式的重症疟疾（如：低血糖、黄疸）脑型疟疾患者体内的炎症前细胞毒素（包括 TNF_α）浓度相当低。在一项 302 例赞比亚患儿的随机双盲对照实验中，在存活率上，安慰剂对照组和抗 TNF 抗体组并无明显差别，

治疗组神经系统后遗症反而有所增加。

(6) 二氯醋酸　无论是在非洲儿童，还是在无获得性免疫力的成人中，乳酸酸中毒都是伴脑型疟疾的重症疟疾患者的一个严重并发症，通过激活丙酮酸脱氢酶复合物，二氯醋酸可降低许多疾病（包括重症恶性疾病）血浆中的乳酸浓度。但是二氯醋酸对任何疟疾的存活率都无影响，一项关于二氯醋酸的大型临床研究正在非洲儿童中开展。

七、结　论

脑型疟疾是一种常见而且严重的中枢神经系统感染，许多西方医生却对其重视不够。在发展中国家，脑型疟疾是导致死亡和神经系统疾病的重要原因，在发达国家也发现其对去热带地区的旅游者的影响也与日俱增。脑型疟疾的早期发现同早期治疗一样非常重要，尽管使用统一临床标准的现代医学在阐明不同发病机制在疾病病因学中的作用方面取得了一些成果，但是疟疾的病理生理依然存有争议。这极大地促进了对以下问题的认识，如感染红细胞堆积的机理，细胞毒素的作用，脑型疟疾中神经活性递质的释放，全身性酸中毒在成人和儿童重症疟疾患者的病因学中的意义，几种利用以上观点而发明的新辅助疗法正在接受评估。

（毕建忠）

第十三节　亚急性硬化性全脑炎

亚急性硬化性全脑炎（subacute sclerosing panencephalitis，SSPE）是一种有缺陷的麻疹病毒慢性感染造成的大脑白质和灰质损害的全脑炎。1933 年由 Dawson 首先报道，他命名为亚急性包涵体脑炎，亦有学者称之为 Dawson 病、亚急性硬化性白质脑炎。发病率为 5～10/100万儿童，接种麻疹减毒活疫苗可使 SSPE 发病率明显下降。

一、病因和发病机制

现认为本病为麻疹病毒的慢性感染。研究发现患者血清和脑脊液中抗麻疹病毒抗体滴度增高，在脑皮质中存在麻疹病毒抗原。脑活检电镜检查可发现细胞内包涵体，并有麻疹病毒样的致密颗粒积聚。将患者脑组织与非神经细胞进行联合培养，约半数可获得病毒。用患者脑组织接种于动物，可使动物成功地感染。以上情况均支持本病与麻疹病毒感染有关。

SSPE 的发病机制尚未充分阐明，推测 SSPE 的分子发病机制可能是由于最初的麻疹病毒在体内增殖过程中发生变异或感染的是有缺陷的麻疹病毒，故不能被清除。多组研究发现引起 SSPE 麻疹病毒的膜蛋白即基质蛋白（matrix 蛋白，M 蛋白）、融合蛋白（fusion 蛋白，F 蛋白）和血液凝集素蛋白（hemagglutinate 蛋白，H 蛋白）均有表达缺陷，影响了病毒的出芽和细胞外释放，导致病毒在脑细胞内聚集，形成中枢神经系统的持续感染。另一推测是机体对麻疹病毒的免疫反应有缺陷，致使麻疹病毒感染脑部后长期潜伏，在某种条件下发病，此乃 SSPE 的免疫发病机制。综上所述，SSPE 的发病可能与病毒的特点及宿主的免疫状态有关。

二、病 理

肉眼观可见弥漫性脑萎缩，触之可感到过分坚硬。镜检显示皮质与白质内血管周围淋巴细胞、巨噬细胞和浆细胞呈袖套状浸润。大脑灰质呈不同程度的神经细胞脱失。白质及白质深层有斑片状脱髓鞘和神经胶质增生（硬化性脑炎），神经细胞和胶质细胞核内及胞浆内可见嗜伊红包涵体。电镜检查显示包涵体是由与副黏病毒的核衣壳相似的空心小管组成，用荧光抗体染色显示麻疹病毒阳性。急性期或病程较短者包涵体较常见，较慢性的病例可见较多的白质髓鞘脱失。

三、临 床 表 现

本病见于世界各地，但在阿拉伯国家和地中海周围国家发病率较高，农村发病率高于城市。本病主要侵犯12岁以下儿童及少年，18岁以上者很少受累，8～10岁为发病高峰期，男女患者之比约为3～4:1。患儿常在2岁以前患过麻疹，约5～8年后发生本病，少数患者在发病前1年以上曾应用麻疹疫苗。近年的流行病学资料显示，成年人起病的SSPE，比之儿童或少年起病的SSPE，其麻疹史阴性者占较高比例，未见麻疹疫苗接种后发病者。

隐袭起病，缓慢发展，无发热。根据病情演变大致可分为4期：第1期为行为与精神障碍期，以健忘、学习成绩下降、情绪不稳、人格改变及行为异常为主要表现。此期约经数周至数月。第2期为运动障碍期，主要表现为严重的进行性智能减退伴广泛的肌阵挛、共济失调、癫痫发作及进行性脉络膜视网膜炎导致的视力障碍。约持续1～3个月。第3期为昏迷、角弓反张期，出现肢体肌强直，腱反射亢进，Babinski征阳性，去皮层或去大脑强直，可有角弓反张，最后渐进昏迷，常伴有自主神经功能障碍。可历时数月。第4期为终末期，大脑皮质功能完全丧失，眼球浮动，肌张力低下，肌阵挛消失，患者最终死于合并感染或循环衰竭。

实验室检查：CSF压力正常，细胞和蛋白质正常或轻度升高，大多数病例免疫球蛋白增高，尤其是r球蛋白增高，寡克隆IgG带阳性，其被认为代表麻疹病毒特异性抗体。琼脂糖凝胶电泳能发现血清和脑脊液中抗麻疹IgG抗体滴度增高，可作为SSPE的有利佐证。PCR技术检测患者脑脊液中麻疹病毒RNA，有诊断意义。EEG示特征性异常改变，在低平的背景电活动之间隔4～8s，周期性的出现2～3Hz的高波幅慢波和尖慢波，持续0.5～2s，双侧大致对称，以顶枕部最明显。常与临床的肌阵挛同步出现。

影像学检查：疾病早期颅脑CT可无阳性发现，随着疾病发展，可显示皮质萎缩，脑室扩大及局灶性或多发性白质低密度病灶。颅脑MRI在疾病早期有时可显示局灶性T_2加权像的高信号区，先累及皮质、皮质下白质，随后波及脑室周围白质，并可见进行性广泛性脑萎缩，严重时白质可完全丧失，胼胝体也变薄。基底节病变通常发生在疾病早、中期，以豆状核损害多见。

四、诊断及鉴别诊断

根据典型的临床病程，特殊的脑电图改变，脑脊液中r球蛋白升高，以及血清和脑脊液中麻疹病毒抗体升高，可做出临床诊断。进一步确诊需要脑活检发现全脑炎的病理改

变，并发现细胞内包涵体或麻疹病毒颗粒，或从脑组织中分离出麻疹病毒。

鉴别诊断包括儿童和青少年时期的痴呆性疾病，如脂质沉积病、Schilder 病、肌阵挛性癫痫、线粒体脑肌病等。

五、治疗及预后

目前尚无有效的治疗方法，以支持疗法和对症治疗为主。近年来多采用 α－干扰素脑室或鞘内注入，或合并口服异丙肌苷，均取得一定改善。一些作者认为应用金刚烷胺和异丙肌苷可改善病情，延长存活期，但有待进一步证实。

本病的病程可持续数月至 3 年，约 80%于病后 1 年死亡，约 10%死于病后 3 个月，不到 10%存活 4 至 10 年。

（麻　琳）

第十四节　进行性多灶性白质脑病

进行性多灶性白质脑病（progressive multifocal leukoencephalopathy，PML）是一种罕见的亚急性脱髓鞘疾病，其病原体为乳头多瘤空泡病毒（papovavirus）。本病主要见于自身免疫机能低下的患者，因机会性感染致病。易见于霍奇金氏病、淋巴瘤以及慢性淋巴细胞白血病等网状内皮系统疾病，偶见于其他内脏癌症、结节病以及应用免疫抑制剂治疗的患者。近年发现本病可见于 2%～5%艾滋病患者。乳头多瘤空泡病毒潜伏在肾脏及 B 淋巴细胞，当后者被激活后，病毒随其进入中枢神经系统，在脑部的胶质细胞特别是在少突胶质细胞内复制并使这些细胞受累破坏。

PML 的病理改变主要在大脑皮质下白质内，呈多发散在的脱髓鞘病灶。病灶内轴突相对保持完好，神经细胞脱失，星形细胞增殖并可见巨大星形细胞。在病变区域的周围少突胶质细胞可查见嗜伊红核内包含体，血管周围单核细胞浸润。电镜显示在少突胶质细胞核内包含体内有乳头多瘤空泡病毒样颗粒，因而认为髓鞘脱失是由于病毒破坏少突胶质细胞所致。本病小脑，脑干及脊髓受累者少见。

PML 起病亚急性或慢性，症状及体征则根据大脑半球病灶的部位和数量而不同。可出现精神障碍、智力低下、视野缺损、偏瘫及感觉障碍，偶见脑干及小脑受损症候。晚期出现语言障碍，吞咽困难，最终痴呆，一般历时数月死亡，仅极少数患者病程维持数年或呈稳定状态。CSF 检查结果正常，脑电图呈非特异性慢波或局灶性慢波。脑 CT 扫描可见大脑白质内多发低密度灶，脑 MRI 可显示更多的异常信号区。本病主要依靠脑组织活检，包括电镜或免疫电镜观察病毒颗粒或采用聚合酶链反应（PCR）检测 CSF 中病毒 DNA 方宜确诊。本病目前尚无有效治疗方法，抗病毒药物疗效并不理想，应用免疫增强剂可能有改善症状的效果。

（李大年）

第十五节 神经梅毒

神经梅毒（neurosyphilis）属性传播疾病，其病原体为苍白密螺旋体（treponema pallium），俗称梅毒螺旋体。本病主要由于不洁的性交导致感染，可经黏膜及接触带病原体之血液而感染人体。梅毒螺旋体进入血液后，历时1～3个月即可进入脑脊液并侵及中枢神经系统，如未经驱梅治疗，约有10%的初染患者，在3～20年内出现神经系统损害的表现。约10%的患者神经系统感染梅毒后，可能不出现神经系统症状，为无症状性神经梅毒。当螺旋体损害脑膜及血管时属间质性梅毒，若累及脑或脊髓则称主质性梅毒。临床常见的几种神经梅毒为：①无症状性神经梅毒；②脑膜神经梅毒；③血管神经梅毒；④脊髓痨；⑤麻痹性痴呆；⑥先天性神经梅毒。

一、无症状性神经梅毒

无症状性神经梅毒（asymptomatic neurosyphilis）是指具有明确的原发梅毒感染或血清学梅毒试验呈阳性反应，以及CSF检查有异常改变，但临床上尚无任何神经系统症状与体征的患者。

本病患者多在初染后1～2年之内发生，几占初染梅毒患者的10%左右。约在感染后第3年，发病率才渐渐降低，这是由于一部分患者转为有症状性神经梅毒；另一部分患者CSF自然的或经治疗而转为正常。此种患者血清性病研究实验室试验（venereal diseaseresearch laboratory test，简称VDRL）均为阳性，CSF检查白细胞增多，主要为淋巴细胞呈轻、中度增多，蛋白含量增加，CSF-VDRL约80%呈阳性。并且梅毒诊断的特异性试验如荧光密螺旋体抗体吸收试验（fluorescent treponemal antibody absorption test，简称FTA-ABS）也可呈阳性反应。

由于本病患者不易获得尸解，故脑部病理改变不详，但推测多数主要累及脑膜，另有少数可同时累及脑主质和血管。

由于神经系统受梅毒侵害后，仅表现在脑脊液的变化上，故对有过梅毒初染的患者，如有过下疳史；特别是血清梅毒试验阳性者，应在感染后1～2年内定期随访其脑脊液的变化，既使患者经过初期感染治疗，也应追查，以便获得早期防治，以免转成症状性神经梅毒。本病患者的诊断主要靠有不法性接触史，初期感染下疳；但更重要的是依靠血清VDRL阳性及CSF中的异常变化。

二、脑膜神经梅毒

脑膜神经梅毒（meningeal neurosyphilis）主要为梅毒螺旋体引起软脑膜炎症，多见于初染后1～2年内，少数见于感染5年之后。如未经治疗或治疗不充分，未来可能转成主质性梅毒如麻痹性痴呆或脊髓痨。

（一）病理

本病虽属脑膜炎症，但常同时存在轻度皮质的损害。肉眼可见软脑膜弥散性炎性反应，增厚或变混浊。在增厚的脑膜内或严重感染的脑膜上有时可见粟粒性树胶样肿（gumma），酷似粟粒性结核，但两者可借镜检相区别。镜检脑膜的纤维组织，主要系淋巴细胞

浸润，也可查见少量浆细胞，另在脑膜血管周围可有淋巴细胞浸润。限局在脑凸面的炎症改变，可在 Virchow - Robin 间隙周围有淋巴及浆细胞浸润。限局在脑底部的脑膜炎症常使脑神经受损，可见动眼、滑车及面神经等呈现间质性炎性损害。脑底的渗出物堆积可堵塞脑脊液的循环，甚至堵塞第四脑室的正中孔或旁孔而导致脑积水的病理改变。脑室壁的室管膜层呈沙粒状或颗粒状，这是由于室管膜下星形细胞增生所致。在增厚的脑膜内如查见树胶样肿，镜下可见其中含有纤维母细胞、多核巨细胞，浆细胞，其中心可有坏死组织，还可查见由网状组织而来的网蛋白（reticulin），借此可和结核结节相鉴别，因在结核结节的干酪样坏死组织中不含网蛋白。如果树胶样肿的直经大至数厘米时，可压迫邻近的神经组织，并根据其部位及大小，引起临床上出现不同的局灶性症候。在破坏的软脑膜处，有时可见脑皮质中纤维性星形细胞增生而伸入蛛网膜下腔。脑膜和脑的血管中，常见血管内膜炎及血管外层炎，有时导致脑软化。

梅毒性脑膜损害，如只局限在脊髓则称梅毒性脊蛛网膜炎，累及硬脊膜则称脊硬膜炎。

（二）临床表现

易见于青、中年男性。急性或亚急性起病，可有头痛，恶心、呕吐、颈后疼痛，颈部发硬，发热，但也可不发热。Kernig 征可能阳性。颅压升高严重者可出现眼底水肿，脑顶部脑膜炎可诱发癫痫发作或精神障碍。颅底部脑膜炎常致动眼、滑车、三叉、展及面神经瘫痪，其中以上睑下垂尤为常见。少数患者出现局灶性神经体征如轻偏瘫或单瘫，提示脑膜炎症的邻近脑组织内有梅毒性动脉炎。部分脑膜神经梅毒患者的皮肤黏膜常有损害如斑状丘疹、鳞屑疹，水疱及大疱等。

实验室检查：本症患者血清 VDRL 均为阳性。腰椎穿刺检查 CSF 压力升高，轻度混浊，细胞数中度增多，约在（100～300）$\times 10^6$/L，蛋白轻度升高，部分患者糖含量轻度降低，CSF - VDRL90%左右为阳性，FTA - ABS 呈阳性。

（三）诊断与鉴别诊断

根据有性病接触或有过早期梅毒（下疳）史，同时具有脑膜炎的症状，血梅毒试验阳性以及脑脊液呈炎症性改变，可以确诊为脑膜神经梅毒。应注意与结核性脑膜炎、新型隐球菌性脑膜炎、猪囊虫病性脑膜炎及病毒性脑炎相鉴别。

三、血管神经梅毒

血管神经梅毒（vascular neurosyphilis），多发病于初染梅毒后 5～30 年，但也可见于感染后数月之内即发病。青年患者发病距初染间隔时间较中年者为短，并常为青年卒中患者的主要病因之一。一般男性较女性多见。有统计资料血管神经梅毒占梅毒患者的 3～15%。

（一）病理

血管神经梅毒主要累及脑部及脊髓的中、小动脉，出现梅毒性动脉内膜炎及相应区域脑及脊髓组织软化。常见受损的动脉有大脑前动脉的分支回返动脉，该支主要供血尾状核头的前下部，邻近的壳核及内囊前肢。大脑中动脉及其分支也可受累，后者供血壳核、尾状核，内囊前肢的下余部分，内囊后支的背侧部及苍白球等处。椎动脉、基底动脉及脊髓前动脉均可累及。病变可局限于一个动脉或某个动脉的一段。受损动脉的外膜增厚，有淋

巴细胞及浆细胞浸润，中层变薄，其内肌层及弹力纤维破坏，但有时弹力纤维仍可保持完好。内膜下纤维增生变厚使血管腔变窄，受累的动脉内有血栓形成，并呈机化及再通。有的动脉形成闭塞性动脉内膜炎。较小的动脉可仅有内膜增生，仅使管腔狭窄而无炎性反应称 Nissl - Alzheimer 动脉炎。沿大血管壁的滋养血管周围可有炎性细胞浸润。由于梅毒性动脉炎发生的血管不同，故引起受损的神经组织位置不同，软化灶大小不一，并有时在脑内呈多数小梗死。上述血管病变也可见于其他类型的神经梅毒，如脑膜血管梅毒和麻痹性痴呆等。如果梅毒性动脉炎侵犯脊髓前动脉或脊髓后动脉，可引起一个或几个脊髓节段有不同程度的软化，并和脊髓的侧支循环良好与否有关。软化区域均呈典型的梗死性病理改变。在极少数的病例中发生动脉瘤。

（二）临床表现

多见于青、中年男性。先有持续性头痛或人格障碍，数周后出现局灶性体征，并呈进展性加重。局灶性症候则依受累的不同血管而出现不同的血管闭塞综合征。如累及大脑中动脉则出现病变对侧偏瘫及偏身感觉减退，同侧偏盲；主侧病变可出现失语等皮层功能障碍。若病变为大脑前动脉，则病灶对侧偏瘫及感觉障碍，但下肢比上肢为重，且常伴尿失禁及精神障碍，如欣快、淡漠及精神错乱。脊髓血管受累，病初常先有根性疼痛或麻木，提示脊髓病变的上界。以颈或胸段脊髓容易受累，出现急性横贯性脊髓病的表现。多在数小时至数日内症状发展至高峰。患者躯干常有一感觉缺失平面，出现截瘫或四肢瘫，病理反射阳性，并有大小便潴留或失禁。

实验室检查：患者血清 VDRL 为阳性。CSF 压力多正常，白细胞在（100 ~ 200）× 10^6/L 以下，以淋巴细胞为主，蛋白含量轻度增高或正常。血及 CSF 的 FTA - ABS 均阳性。

影像学检查：脑 CT 示病变脑组织单个或数个较小的低密度梗死灶。脑血管造影可见受累的脑动脉呈弥散性不规则的狭窄，提示在一定距离内血管内膜有炎性增殖。

（三）诊断与鉴别诊断

青、中年人发生偏瘫或截瘫，既往有冶游史或性病史，血清 VDRL 呈阳性反应即应考虑本病。但应注意和下列疾病鉴别：脑栓塞、脑血栓形成、系统性红斑狼疮并发血管意外、脊髓前动脉血栓形成及急性脊髓炎等病。

四、脊 髓 痨

脊髓痨（tabes dorsalis）为晚发的主质性神经梅毒，其潜伏期长久，平均发生在初染梅毒后 8 ~ 12 年，也可短至 3 年，长至 20 年。发病年龄多见于 35 ~ 50 岁。男性病例为女性的 4 倍。病变选择性的侵犯脊髓后根及后索并引起变性。在既往对梅毒缺乏有效治疗的年代，本症约占神经梅毒的 1/4，占初染梅毒而治疗不充分患者的 10%左右。

（一）病理

本病病理变化为选择性的神经纤维束退行性变，且以腰、骶段及下胸段脊髓后根及后索为主。大体可见脊软膜尤其背侧者变厚，混浊，脊髓下段的神经后根变薄且扁平。背侧脊髓受累显著，后索变窄小且皱缩，扪之较正常者为硬。视神经若受累，可见其颅内段及视交叉变薄，并与其周围的软脑膜黏连。显微镜检查在疾病初期，脊软膜首先有炎性改变并且增厚，主要为淋巴细胞及浆细胞浸润，并多局限在后根的软膜及后根袖内。在后根内有间质性神经炎性改变，根内的神经纤维变性，纤维间可有炎性细胞浸润，脊髓后索脱髓

鞘，以薄束尤为显著，可见髓鞘崩解，神经纤维萎缩；晚期神经纤维消失，而有星形胶质细胞增生，其中也含部分结缔组织增殖，但无坏死及炎性反应。这些改变特别易于累及下胸段及腰骶段，有时也可侵及交感神经传入纤维及前角细胞发生变性。脊髓内其他传导束均不受累。

脑神经瘫痪者，其脑神经改变和脊髓后根者相同。一般以第Ⅲ、Ⅳ、Ⅷ脑神经较易累及。有视神经炎者，在视神经和视交叉的神经纤维髓鞘脱失，炎性浸润主要在其外周部位，蛛网膜和视神经紧密黏连呈视神经视交叉蛛网膜炎的改变。

极少数病例以累及颈段脊髓及其后根为主，称颈脊髓痨（cervical tabes）。本病选择性累及脊髓后根及后索变性的发病机理也末阐明，一般认为是一种中毒变性病变，同时伴以反应性炎性改变。至于本病和免疫学的关系，尚在研究中。

（二）临床表现

大部分病例起病缓慢，少数比较急剧。一般感觉障碍出现较早，继之共济失调，营养障碍，大小便失禁及阳痿等。

1. 感觉障碍　疼痛为脊髓痨最早出现的症状，其疼痛性质为散发的短时烈痛，每次持续数秒钟，不向别处放射而固定在一点，多在下肢，间或出现在胸、腹部。由一点疼痛，又迅速转移至另一处，也可呈连续性疼痛，故称“闪电样疼痛”，其剧痛如烧灼、刀割、电击、钻刺、撕裂痛，天气潮湿或寒冷可诱发。随病情逐渐进展，异样感觉逐渐增多，且多位于躯干及下肢，如蚁走感，羊毛触皮感，针刺感，躯干常有束带样感。同时皮肤对痛温觉、触觉发生感觉过敏。有时出现双感觉，迟延感觉，精神性对偶感觉等。后期则变为感觉缺失，以痛觉缺失最早。常见的区域在鼻尖、颈外侧、胸部及小腿前面、前臂外侧等处。震动觉和位置觉在下肢常呈极度损害，肢体远端如足趾及手指等处尤为显著。

2. 运动障碍　主要表现为进行性感觉性共济失调，也是本病特有的症状。由于下肢的位置觉等本体感觉失去经过后根传入的可能，以致步态不稳，行走须靠视觉协调，两足基部加宽，两腿提得很高，下地时踏的很重，一步与一步之间的距离不等，称为“脊髓痨性步态”。又因行走时常昂首挺胸而被描述为“高雅步态”。闭目难立征为阳性。肌力无障碍，罕见者可因前根或前角受损而有肌萎缩。

3. 肌张力及反射症状　由于本体感觉传入部分在后根处受损，以致反射弧发生障碍，肌张力显著下降，可发生关节过度伸直现象，如膝关节向后弯曲造成膝反屈，一般表现为关节被动运动及主动运动的动幅过度。下肢的腱反射减低或消失，膝反射尤甚，跟腱反射次之，且两侧腱反射减退的程度并不一致。除非颈脊髓痨，一般上肢腱反射不受损。引不出病理反射。

4. 眼部症状　大多数有瞳孔异常，如瞳孔变小，边缘不整齐或两侧不等。约半数患者呈典型的阿－罗氏瞳孔（Argyll－Robertson pupil），即瞳孔缩小，对光的直接与间接反应消失，但调节和集合反射仍然存在。可累及单侧或双侧瞳孔，有时仅表现为对光反射的迟钝而不完全消失。发生阿－罗氏瞳孔的机理尚未完全弄清，有认为损害位于脑盖前部（pretectum），即视束至动眼核间的交叉和未交叉的神经纤维。这一损害位置只破坏了光反射弧，而不影响集合反应的核上性通路。约有1/5的患者伴视神经萎缩，表现为不断加重的视力减退，以原发性视神经萎缩比较多见。偶见动眼神经瘫痪而出现上睑下垂，复视或斜视。

5. 内脏危象 阵发性的内脏剧痛，同时伴以发作性的内脏机能障碍。以胃危象比较多见，疾病早期即可出现。胃部及上腹部出现难以忍受的尖锐剧痛，伴以恶心及呕吐。呕吐物具强烈的酸臭，有时发作仅表现为作呕不止。一般发作持续时间从几小时至数天。危象可突然出现和自行消失。其疼痛多难以解除，加以呕吐难以进食，故可导致脱水及碱中毒。内脏危象也可表现在其他器官，但较少见，如喉危象表现为窒息和咳嗽发作；肠危象表现为腹泻和腹痛；膀胱直肠危象表现为膀胱及直肠剧痛；尿道危象表现为尿道剧痛等。

6. 营养障碍 也是由于向中枢传入神经功能消失所致。

(1) 夏可氏关节 (Charcot joint) 为神经病理性关节病，较为常见，易侵犯膝、踝、肘及手足部关节。发展急速，首先关节肿大有渗出物，软骨增生，后期软骨破坏，关节表面高凹不平，有新骨形成，因关节水肿及骨质萎缩与增生同时存在可产生各种关节畸形。夏可氏关节的形成可能和关节周围的肌肉与韧带过度松弛以及正常的痛觉与位置觉消失造成过多的损伤有关。

(2) 穿通性溃疡 为无痛性坏疽性溃疡。易见于踇趾或小趾基部。先出现表皮菲薄，破溃后，溃疡逐日加深，有时可暴露骨部，其边缘较完整，很难愈合。

7. 括约肌障碍 病损位于骶神经后根时，膀胱障碍早期即可出现；病损位于其他部位则后期出现。有时患者有大量尿液潴留而无胀痛感，此因膀胱张力降低所致。此外，可出现小便失禁及阳痿。

由于目前梅毒在早期较易获得治疗，故典型表现的脊髓痨已难发现，而本病新的表现形式可能增多如膀胱功能障碍，双下肢弛缓性截瘫，夏可氏脊椎关节压迫马尾等症候。

实验室检查：血液和脑脊液 VDRL 70% ~ 80% 病例两者皆为阳性。有谓血及脑脊液 FTA - ABS 反应均为阳性。早期患者 CSF 单核细胞轻度或中度增高，蛋白含量也升高。晚期细胞数多在 50×10^6/L 以下，仍以淋巴细胞为主。

（三）诊断与鉴别诊断

本病的诊断主要根据临床特点有闪电样疼痛，进行性共济失调，深感觉缺失以及阿－罗氏瞳孔，有夏可氏关节更有助于考虑本病，如血液及脑脊液梅毒试验阳性当可最后确诊。疾病早期应和关节痛及神经根痛相鉴别。病程晚期共济失调症状明显后，应注意和 Friedreich 氏共济失调及亚急性联合变性等症相鉴别。

五、麻痹性痴呆

麻痹性痴呆 (dementia paralytica) 又名全身性麻痹 (general paralysis)，为梅毒螺旋体进入脑实质引起的一种慢性脑膜脑炎。若不治疗，历时 2 ~ 3 年死于全身肌肉麻痹。本症多在感染梅毒后 10 ~ 15 年发病，多见于早期梅毒未经彻底治疗者，且此病患者的潜伏期较长。多见于 30 ~ 50 岁，男性为女性患者的 8 倍。由于患者精神症状突出，故常收入精神病院治疗。

（一）病理

受损部位以大脑皮质为主。大体观查可见脑膜变混浊、增厚，可与其下的脑皮质及其外的颅骨相黏连。脑体积缩小、脑回变窄，脑沟加宽，脑沟中有较多的液体，这在前额叶最为显著。其次易受损者为颞叶。大脑切面可能两侧脑室扩大，脑室系统室管膜壁上常呈颗粒状反应，系由颗粒性室管膜炎所致。显微镜检查：尤其在额叶前部及颞叶，沿 Vir-

chow - Robin 间隙的血管周围及脑膜血管周围有炎性细胞浸润，主要为淋巴细胞、浆细胞和吞噬细胞。炎性变化程度多依疾病的时期和感染程度而异。在皮质中的血管，其外膜有淋巴细胞和浆细胞浸润，内膜有纤维母细胞增生，其内有时可找到梅毒螺旋体。脑皮质中的神经细胞弥散性变性及脱失，并有反应性星形细胞，尤其是小胶质细胞增生。在星形胶质细胞增生处可形成胶质结节。在脑质内小血管周围常见铁质沉着。

在经过治疗的病例，对镜下所见有些影响，其炎性反应减少，甚至找不到炎性改变，脑膜也无增生，只能见到脑皮质中神经细胞脱失和反应性胶质增生。

（二）临床表现

起病极为缓慢，多不易被人注意，只表现为情绪不稳，易激惹，头痛，逐渐出现精神异常，生活习惯改变，记忆力减退及手指肌肉震颤等症状。晚期则表现为精神衰颓，全身无力，终于死亡。

1. 精神症状　多始以人格改变及行为异常，如原来行为端庄谨慎，一变而为言而无信，原本好静或善于理财者，一变而为狂躁和浪费，计算力渐减而常弄错账目，远事记忆尚能部分保留，而近事及即刻记忆损害最为显著，分析判断，定向及自知力减退。早期常性欲亢进，晚期则减退。可出现语言错乱及各种妄想与幻觉。根据精神异常，可分为下述几型：

（1）夸大型　为最常见的一种，其夸大妄想的内容多系自认为有超人的能力，为世界上最富有者，随之而来的是洋洋得意，自得其乐。

（2）狂躁型　激动不安，狂放多语，随着活动增多而常有破坏性行为发生。

（3）忧郁型　情绪抑郁悲观，失望不欢，自责及自罪妄想，或喋喋不休，疑患有无法医治的病症。

（4）单纯衰退型　情绪淡漠，精神衰颓，动作缓慢，智能迟钝为主。

2. 神经系统症状　多随智力减退而出现语言含混不清，唇、舌、眼睑及手指肌肉颤动，字迹颤抖，大小不一。瞳孔大小不等，边缘不整齐，常出现典型的阿 - 罗氏瞳孔。患者步履蹒跚，闭目难立征多呈阳性。腱反射亢进，但晚期可能由于营养障碍而反射消失，可能出现锥体束征，偶有癫痫发作，甚至出现癫痫持续状态。

实验室检查：血清 VDRL 试验几皆呈阳性。脑脊液压力基本正常，细胞数多在（10 ~ 50）$\times 10^6$/L，主要为淋巴细胞，蛋白增加，糖及氯化物正常。脑脊液 VDRL100% 为阳性。血及脑脊液 FTA - ABS 均为阳性反应。

（三）诊断与鉴别诊断

根据中年缓慢起病，逐渐出现人格障碍及智能缺损，以至出现夸大妄想等精神异常，神经检查有阿 - 罗氏瞳孔，手指及眼睑颤动等症候，加以血液及脑脊液 VDRL 及 FTA - ABS 试验呈阳性反应当可确诊。应注意和血管性痴呆及 Alzheimer 等病相鉴别。

六、先天性神经梅毒

先天性神经梅毒（congenital neurosyphilis）已很少见。患有梅毒的母亲在妊娠期间，梅毒可经由胎盘血循环而感染胎儿。一般先天性神经梅毒的发生率与母亲患梅毒的病期有关，即母亲患梅毒时间越长，则所生胎儿患病机会越少。此外，4 个月龄以内的胎儿，常不易受梅毒螺旋体的感染，故患有梅毒的母亲，若能在最初妊娠 4 个月得到充分的驱梅治

疗，有防止胎儿感染梅毒的可能。

（一）病理

多死产。妊娠早期感染者可导致脑积水及脑发育畸形而难以生存。出生后早期可有脑膜血管感染。青少年慢性发展者可呈麻痹性痴呆及脊髓痨型病变，其病理改变和成人者基本一致。

（二）临床表现

获得生存的先天性神经梅毒患儿，可出现脑积水及听力消失，并常伴以脉络膜视网膜炎，间质性角膜炎及 Hutchinson 牙齿及鞍鼻。随年龄增长，逐渐出现少年性麻痹性痴呆或少年型脊髓痨性麻痹性痴呆（juvenile taboparesis），其痴呆的程度和年龄及病损范围有关。单纯少年型脊髓痨则极罕见。

实验室检查：血及脑脊液梅毒试验均为阳性。脑脊液中的细胞数，蛋白质均可轻、中度增加，IgG 也可增加。

（三）诊断

先天性神经梅毒的诊断主要依靠患者有神经精神症状，血及脑脊液梅毒试验阳性，若母亲有梅毒史更应考虑本病。

七、治疗及预后

各种类型神经梅毒的治疗均采用青霉素，青霉素最低治疗血清浓度为 0.03μg/ml，最高疗效血清浓度为 0.1μg/ml。一般认为其治疗效果和病期长短有关，而和青霉素的剂量关系较小。

（一）青霉素的剂量和用法

综合目前国内外治疗神经梅毒应用青霉素的方案共有两种。

1. 水溶性普鲁卡因青霉素 G（aqueous procaine penicillin G）90 万单位，每日肌内注射一次，共 15～20 天。

2. 苄星青霉素 G（benzathine penicillin G）240 万单位，每周肌内注射 1 次，共 3 周。

曾有作者考虑上述剂量未能使脑脊液中白细胞增高恢复正常或认为组织中梅毒螺旋体毒力强而主张采用较大剂量如应用水剂普鲁卡因青霉素，每 12 小时肌内注射 60 万单位，共 15～20 天，总量超过 2000 万单位为宜。

1998 年美国疾病控制及预防中心推荐治疗神经梅毒的青霉素用法是：①水溶性晶体青霉素 G，200 万～400 万单位，静脉滴注，每 4 小时一次，共 10～14 天；②普鲁卡因素霉素，240 万单位，肌内注射，每日一次，同时口服丙磺舒（probenecid）500mg，一日 4 次，共 10～14 天。另有学者认为上述治疗后可继续肌内注射苄星青霉素 G 240 万单位，每周一次，共 3 周，疗效可能更好。

所有经过治疗的患者均应定期追综观察。一般在治疗后头一年内，每 3 个月复查一次，包括血清梅毒检测试验，如果恢复较好，以后改为每隔半年至一年复查一次。脑脊液检查一般每隔半年至 1 年检查 1 次，直至脑脊液和血清均已恢复正常，一般对患者至少随访 3 年之久。

（二）再治疗问题

在治疗后的追踪观察中，若发现上次治疗失败，当考虑再治疗。治疗失败主要表现在

神经梅毒的感染仍处在活动状态，如发现临床症状继续发展，治疗后脑脊液细胞数仍然保持增高；治疗后已6个月，其脑脊液中细胞数仍未恢复至正常；血清或脑脊液VDRL的滴度不见下降或升高者均应进行再次治疗。

（三）吉－海氏反应（Jarish－Herxheimer reaction）

是指采用青霉素治疗的头24小时之内，由于大量被杀死的梅毒螺旋体所释放出来的外毒素所引致的全身反应和梅毒损害的局部反应。此种反应在数小时之内可达症状的高峰。全身症状表现为高热、皮肤发红，约24小时后可缓解。局部反应在神经梅毒的患者，可出现原来的视力障碍突然加重以及使麻痹性痴呆患者的精神症状如精神错乱和谵妄加重，并偶出现癫痫发作。吉－海氏反应可见于任何方式的驱梅治疗之初，特别易见于血清阳性的早期梅毒，神经梅毒似反而少见。为防止出现此种反应，可在应用青霉素前，采用类固醇激素加以防止，但效果尚无定论。

（四）四环素和红霉素

对青霉素过敏的患者可采用红霉素或四环素治疗。此两药对初期梅毒疗效尚佳，但对晚期神经梅毒疗效不定。四环素剂量为口服500mg，每6小时一次，共服30天。红霉素的剂量和四环素相同。妊娠期妇女及儿童不宜采用四环素，因可影响牙齿和骨骼。

（五）症状治疗

有抽搐发作者给予抗癫痫药物如酰胺咪嗪及安定类药物。膀胱障碍者宜无菌导尿处理尿潴留及定期冲洗膀胱。脊髓痨患者出现闪电样疼痛者可服用止痛剂包括曲马多缓释片，但应防止成瘾。内脏危象可用阿托品控制等。

神经梅毒经过合理驱梅治疗后，以无症状性神经梅毒疗效最佳，其次为脑膜神经梅毒及血管神经梅毒，脊髓痨及麻痹性痴呆近半数较好，先天性神经梅毒疗效也差。

八、预　　防

我国自解放以后，由于政府严禁嫖娼卖淫，并在某些地区实行普查及防治，至50年代末本病已基本杜绝。在欧美一些国家，也因早期诊治及青霉素等药物的应用，使神经梅毒的发生率显著下降，尤其是主质型梅毒明显减少。但近10余年来我国新的梅毒患者，特别是脑膜及血管梅毒患者有所增加，有的还伴随艾滋病出现，这必须通过大力宣传医学卫生知识，加强文化素质教育，使人们认识性传播疾病的危害性，甚至从某些制度上加以控制，才能对本病的发生从源头上加以防治。

（李大年）

第十六节　艾滋病的神经系统表现

艾滋病即获得性免疫缺陷综合征（acquired immunodeficiency syndrome，AIDS），是由人类免疫缺陷病毒（human immunodeficiency virus，HIV）引起的一种独特的免疫缺损性疾病。自1981年首次报告至目前的20年间，AIDS已在世界范围内广泛传播，并获得很高的传染率，对人类的健康和生存构成了严重威胁。据WHO估计，仅1997年就有230万人死于AIDS，目前全球约有3000万人受到感染。HIV是嗜神经病毒，可高度选择性地侵袭并定位于神经系统，神经系统并发症常使AIDS病情恶化，加速其死亡。

一、病因及发病机制

1983年，Montagnier及同事们从一个患有淋巴腺疾病的同性恋患者体内分离出一种逆转录病毒，并将此病毒命名为淋巴腺病相关性病毒（LAV）。不久Callo与助手们描述了一种存在于AIDS患者血中的逆转录病毒，称之为人嗜T淋巴细胞性病毒（HTLV-Ⅲ），后来证实LAV和HTLV-Ⅲ为同一种病毒，1986年国际病毒委员会统一将其命名为人类免疫缺陷病毒（HIV）。HIV是一种逆转录病毒，即C型RNA病毒，因它含有逆转录酶，能以病毒RNA为模板合成DNA。该病毒有两个亚型，HIV-1能引起免疫缺陷和AIDS，呈世界性分布；HIV-2仅对非洲西部和欧洲的非洲移民导致免疫缺陷。

病毒选择性地与细胞表面CD4+受体结合，感染并破坏宿主的CD4+淋巴细胞（即T辅助淋巴细胞），引起机体严重的细胞免疫缺陷，导致许多机会性感染，如卡氏肺囊虫肺炎、弓形体病，病毒、真菌及细菌感染等；同时使某些肿瘤，如Kaposi肉瘤、淋巴瘤的易感性增高。受感染的淋巴细胞可进入中枢神经系统内，与神经细胞表面的半乳糖神经酰胺分子结合，引起直接感染，并长期存活而造成多种损害。另外，还可经过免疫介导、受感染的单核细胞和巨噬细胞释放细胞因子、HIV基因产物等引起组织的间接性炎性损害。本病的高危人群包括同性恋或双性恋男性、静脉药瘾者、异性性接触、血友病或其他疾病输入血液或血制品及HIV感染者的后代。通过密切接触本病患者的血液、精液等排泄物、黏液及组织等而受感染。

二、临床表现

HIV从感染到发病，一般经过两个时期。首先，大部分患者会表现出非特异性的前驱症状，如发热、乏力、盗汗、咽痛、吞咽困难、食欲不振、腹泻、体重下降以及全身淋巴结和肝脾肿大，称之为艾滋病相关复合征（AIDS-ralated complex），亦有人称之为艾滋病前期（pre-AIDS）或无临床依据的血清转换期（clinically inevident seroconversion）。在此期中，由于侵入中枢神经系的病毒在脑脊液中生长，可有自限性的无菌性脑膜炎发生，脑炎较少见。以后为艾滋病全盛期（full-blown AIDS），此期临床表现多种多样，除HIV对全身各器官系统（好发部位依次为肺、肠胃道、眼、皮肤以及神经系统）的直接作用外，还有一系列机会性感染和肿瘤。临床上有40%~50%的AIDS患者出现神经系统表现，10%~27%为首发症状，尸检发现80%以上的AIDS患者神经系统有病理改变。根据病因及发病机制将神经系统表现分为原发性和继发性两大类。

（一）神经系统HIV原发性感染

1. 神经系统HIV急性原发性感染　多为急性无菌性脑膜炎，表现为发热、头痛、全身不适、呕吐和脑膜刺激征，脑脊液只有轻微淋巴细胞增多以及蛋白中度升高，这与其他病毒性脑膜炎相似。少数为急性脑膜脑炎，出现急性精神症状、意识障碍、短暂昏迷和抽搐等脑实质损害表现，脑电图示弥漫性异常和痫性放电等。CT扫描均正常。另外，还可出现单脑神经炎、急性上升性或横贯性脊髓炎、炎性周围神经病。上述神经系统表现可为HIV感染的首发症状，也可发生于AIDS相关复合征的同时或稍后。大多数患者的急性症状可在数周内消失，但神经系统感染仍继续存在，可发展成为亚急性或慢性感染。

2. 神经系统HIV慢性原发性感染

（1）AIDS 痴呆综合征（AIDS dementia complex，ADC）　是 AIDS 全盛期最常见的神经系统表现，约见于 20%的 AIDS 患者，早期约有 1/3 患者出现本征，晚期约有 2/3 患者出现本征。以前称之为亚急性或慢性 HIV 脑炎，又称之为 AIDS 脑病或脑炎。此改变可能是疾病的主要或惟一表现，为一种隐袭进展的皮质下痴呆。早期表现思维减慢、记忆力减退、注意力涣散、情感淡漠和语言障碍等，也可出现运动功能异常、肢体运动不协调、共济失调步态以及两眼扫视运动障碍。晚期可出现严重痴呆、无动性缄默、运动不能以及截瘫伴膀胱直肠功能障碍，缄默是疾病晚期的突出表现。在儿童主要表现为认知功能障碍和痉挛性无力，继而损害脑的生长发育。本征的病理基础是弥漫性多灶性脑白质疏松，伴随血管周围少量淋巴细胞、成簇泡沫状巨噬细胞和多核细胞浸润。脑脊液可正常或蛋白含量及淋巴细胞轻度升高，有 HIV 抗体存在，HIV 病毒培养可以阳性。脑电图示弥漫性慢波。颅脑 CT 及 MRI 示皮质萎缩和脑室扩大，片状或弥漫性白质病变在诊断中能起一定作用。

（2）空泡样脊髓病（vacuolar myelopathy）　为艾滋病尸检时常见病变。以脊髓白质空泡样变性为表现形式的脊髓病与亚急性变性有些类似，常与 AIDS 痴呆综合征合并存在，也可作为此病的主要症状单独出现。临床表现为进行性痉挛性截瘫，常伴有深感觉障碍及感觉性共济失调，绝大多数患者在数周至数月内就完全依靠轮椅，少数在数年内呈无痛性进展。个别患者可出现脊髓性肌阵挛。其病理改变颇似亚急性联合变性，主要为脊髓白质的空泡样改变，以胸髓后索及侧索最为明显，常伴有脊髓肿胀或髓鞘脱失。原位杂交技术或分离培养 HIV 阳性。

（3）周围神经病　约 15%的艾滋病合并有周围神经损害，尸检中周围神经的异常可达 35%。临床上表现为多种形式的周围神经病变，最常见远端对称性多发性神经病，表现为明显感觉异常和感觉迟钝。已从周围神经中分离出 HIV 病毒，这一结果首次证明病变是病毒性多神经炎。另外尚有多发性单神经病、慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病、感觉性共济失调性神经病和进行性疼痛性神经根病等。

（4）肌病　以炎性肌病为表现形式的肌肉损害在 AIDS 中已有报道，可发生于 AIDS 的任何阶段。临床较少见。表现为亚急性起病的近端无力和肌萎缩。血清肌酶增高。肌肉活检示血管周围、肌束膜或间质有炎性细胞浸润。

（二）AIDS 的继发性神经系统表现

除 HIV 感染对神经系统的直接影响外，其他许多机会性病变，包括局灶性和弥漫性改变也可在 AIDS 患者中出现。机会性感染似乎偏好某些特定疾病，如弓形体病、巨细胞包涵体病、隐球菌病、单纯疱疹和带状疱疹以及不常见类型结核感染，有些病例同时并发梅毒感染。一般情况下，卡氏肺囊虫感染和 Kaposi 肉瘤不累及神经系统。局灶性病变以弓形体病最常见，其次为淋巴瘤；弥漫性病变最常见的是巨细胞病毒和隐球菌感染。

1. 中枢神经系统机会性感染

（1）弓形体病　在广泛使用抗原虫药物前，弓形体曾是 AIDS 最常见的机会性感染病原体，在 AIDS 的尸检病理报告中，大约 13%的病例发现有弓形体引起的炎性坏死病灶。脑弓形体病是最常见的局灶性并发症，呈亚急性起病，慢性进行性发展，可出现偏瘫、失语、癫痫发作、脑干、小脑或基底节的症状和体征等。脑脊液通常有蛋白含量增高，可达 50～200mg/dl，1/3 的病例有细胞增多改变。PCR 可检测到弓形体 DNA。强化颅脑 CT 和 MRI 可见单个或多发性块状病灶，并有环形强化。确诊有赖于脑活检。如果应用抗弓形体

治疗几周后，仍不能使 AIDS 患者脑部病变缩小，应考虑其他病因，主要是淋巴瘤。

（2）真菌感染 隐球菌脑膜炎和单个隐球菌肉芽肿病灶是 HIV 感染最常见的真菌并发征，脑膜炎或脑膜脑炎症状似乎不明显，而且脑脊液细胞学检查蛋白和糖也很少有异常。基于这些原因，寻找脑脊液隐球菌感染证据须用印度墨汁染色、抗原检查和真菌培养。

（3）病毒感染 巨细胞病毒、单纯疱疹病毒、带状疱疹病毒等可引起脑膜炎、脑炎及脊髓炎。尸检病例中，发现约 1/3 的 AIDS 患者有巨细胞病毒感染，脑炎伴有癫痫发作、意识不清和明显腰脊神经根炎患者可能由巨细胞病毒感染所致。死者生前巨细胞病毒感染诊断难以确立，因脑脊液培养通常为阴性，抗体滴度呈非特异性升高，脑活检及病毒分离有助于诊断。带状疱疹病毒感染是 AIDS 相对少见并发症，然而一旦发生，病情相当严重。表现为脑白质多灶性损害，与进行性多灶性白质脑病类似，也可表现为伴有偏瘫的脑血管炎或少见的脊髓炎形式。单纯疱疹病毒Ⅰ型与Ⅱ型也存在于 AIDS 患者脑部，但它们之间的临床关系不清楚。乳头多瘤空泡病毒引起进行性多灶性白质脑病。

（4）细菌感染 分枝杆菌、利斯特菌、金黄色葡萄球菌等可引起各种脑膜炎，其中以结核分枝杆菌和胞内不产色分枝杆菌感染稍多见。

（5）梅毒感染 梅毒性脑膜炎和脑膜血管梅毒在 AIDS 患者中发病率较高，以脑脊液细胞计数来判断梅毒螺旋体活动与否是不可靠的，诊断完全依靠血清学检查。

2. 继发性中枢神经系统肿瘤

（1）原发性淋巴瘤 约有 5% 的 AIDS 患者发生原发中枢神经系统淋巴瘤，从临床和影像学上很难与弓形虫病鉴别。确诊需进行脑活检。该病预后不良，大部分患者在 6 个月内死亡。

（2）Kaposi 肉瘤 极罕见。中枢神经系受累时多已伴有其他内脏受累及肺部广泛转移。临床上有局灶症状，CT 有局灶性损害，常合并有中枢神经系统机会性感染，如脑弓形体病、隐球菌脑膜炎等。

三、诊　断

AIDS 在世界各地发病率增高，亚洲地区增高更快，故在不明原因的神经系统疾病的诊断中应考虑到 AIDS 的可能性。AIDS 神经综合征的诊断需根据流行病学资料、患者临床表现、免疫学、病毒学和影像学检查综合判断，确诊主要依靠神经活检、HIV 抗原及抗体测定。目前检测 HIV 抗体有多种方法，都是根据有高度特异性的酶联免疫原理，其中 ELISA 法最常用，而且用 ELISA 法测定 p24 核心抗原（p24 core antigen）更有实用价值。然而，有一小部分假阳性反应，尤其是用来检测 HIV 感染的低危人群时，所以 ELISA 阳性实验结果都需要重检。Western blot test 方法是用特异性病毒蛋白识别抗体来检验病原，它比 ELISA 实验更为特异，可用于阳性结果的判断。运用纯化抗原方法进行检测 HIV 感染的新方法正在发展，比目前所应用方法的特异性更高。

四、治疗及预后

本病治疗原则是抗 HIV 治疗，增强患者免疫功能和处理机会性感染及肿瘤等神经系统并发症。HIV 的治疗变化很快，目前临床试用的抗 HIV 药物有 HIV 转录酶阻滞剂，其中

叠氮脱氧胸苷（AZT）是目前惟一获准使用的抗 AIDS 药物。另外，许多药物正处于临床试验阶段。有核苷逆转录酶阻断剂、非核苷逆转录酶阻断剂和蛋白酶抑制剂。上述药物的联合应用，可延长患者的生存时间，但不能减少 AIDS 的神经并发症。各种并发症需要根据具体情况进行治疗，对于脑弓形体病用乙胺嘧啶（初剂 100mg，尔后 25mg/日）和磺胺嘧啶（4~6g/日，分 4 次给药），巨细胞病毒感染用刚昔洛韦，单纯疱疹病毒感染用阿昔洛韦，真菌感染用两性霉素 B 治疗。

一旦出现 AIDS 的临床表现，约有半数患者在 1~3 年内死亡。

（麻　琳）

参考文献

1. 杨晓苏，谭塔林，徐秀华．医院中枢神经系统感染．国外医学神经病学神经外科学分册，1999，26:43
2. 蒋景文．中枢神经系统感染的病理生理机制及治疗原则．中华神经科杂志，1999，32:376
3. 丛志强，李文馨．化脓性脑膜炎的治疗进展．临床神经病学杂志，2001，14:123
4. 徐积芬，董静安．化脓性脑膜炎．见：项全申主编．实用小儿神经病学．北京：人民卫生出版社，1988.187~195
5. 山东医科大学附属医院神经内科．头痛、发热、交叉性瘫痪（临床病理讨论）．临床神经病学杂志，1990，3:56
6. 马怀珍，李薇．68 例结核性脑膜炎的临床病理分析．中华结核和呼吸杂志，1988，11:71
7. 赵中，侯熙德，姚娟，等．聚合酶链反应和酶联免疫吸附试验早期诊断结核性脑膜炎的对比研究．临床神经病学杂志，1994，7:69
8. 孙静，陶三菊，陈伯权，等．逆转录—聚合酶链反应方法检测乙型脑炎患者标本．中华实验和临床毒理学杂志，2000，14:184
9. 邵义文，肖作汉，孙清华．85 例流行性乙型脑炎 5 年随访分析．中国神经精神疾病杂志，1999，25:314
10. 饶明俐，张昱，赵节绪，等．单纯疱疹性脑炎 12 例的病理、CT 与临床（附 1 例电镜及免疫酶组织化学检查）．中风与神经疾病杂志，1987，4:133
11. 陈裕充．新生隐球菌毒性因子与宿主的相互作用．国外医学皮肤性病学分册，2000，26:99
12. 桑红．新生隐球菌黑素生成的研究进展．国外医学皮肤性病学分册，2000，26:355
13. 郑建仲，陆约旦．新型隐球菌性脑膜炎五例临床病理报告．中华神经科杂志，1999，32:55
14. 谭爱莲，欧阳珊．中枢神经系统新型隐球菌病．中华神经精神科杂志，1993，26:241
15. 姚志荣，廖万清，温海．隐球菌性脑膜炎治疗方法的比较．第二军医大学学报，1998，19:575
16. 徐俊，骆成榆，邓善明．二性霉素 B 联合 5 氟胞嘧啶治疗隐球菌脑膜炎．中风与神经疾病杂志，1996，13:238
17. 时曼华，蒋秀高．五十年来中国钩端螺旋体病流行病学研究进展．中华流行病学杂志，2000，21:228
18. 刘锡民，蔡转．钩端螺旋体脑动脉炎．中国神经精神疾病杂志，1990，16:190
19. 蒲传强．钩端螺旋体性脑动脉炎．见：蒲传强，郎森阳，吴卫平主编．脑血管病学．北京：人民军医出版社，1999．325~327
20. 张志安，石淑仙．钩端螺旋体病的血清学诊断．国外医学流行病学传染病学分册，2000，27:172
21. 王贵强．莱姆病的诊断与治疗．中国实用内科杂志，1996，16:138
22. 葛凌云，李庆山主编．囊虫病诊治．济南：山东大学出版社，1994
23. 魏岗之，李存江，肖镇祥，等．中枢神经系统囊虫病 1 400 例临床分析．中华内科杂志，1998，

272:405

24. 索爱琴，段瑜，周本立．脑囊虫病伴发脑部其他器质性病变的鉴别诊断．中国寄生虫学与寄生虫病杂志，1996，14:250
25. 张永福，李洪伟，黄文成，等．脑室囊虫病的诊断与治疗．中国寄生虫学与寄生虫病杂志，1993，11:255
26. 张星虎，裘明德，赵海龙．检测血清特异性抗体诊断脑囊虫病的应用价值．中国寄生虫学与寄生虫病杂志，1997，15:220
27. 姜洪杰，杨连雪，庞苏红，等．Dot-ELISA 在脑囊虫病诊断中的应用．中国寄生虫学与寄生虫病杂志，1990，8:207
28. 王昌源，李庆山，张洪花，等．231 例脑囊虫病患者脑脊液中循环抗原检测分析．中国寄生虫学及寄生虫病杂志，1993，11:276
29. 廉辰，郑万忠，李雪松，等．脑囊虫病 160 例的 CT 分析．中国寄生虫学与寄生虫病杂志，1997，15:42
30. 随邦森，吴恩惠，陈雁冰主编．磁共振诊断学．北京：人民卫生出版社．1994
31. 蔡宗尧，彭仁罗，于新华主编．磁共振成像读片指南．南京：江苏科学技术出版社，2000
32. 朱士兴，李明林，何俊英等．420 例脑囊虫病 1～6 年的随访研究．中华神经精神科杂志，1992，25:243
33. 战其民，邵军，刘阿力，等．吡喹酮治疗脑囊虫病的疗效及疗效判断指标的进一步探讨．中华神经精神科杂志，1987，20:195
34. 李志荣，张桂苓，王士林，等．吡喹酮治疗脑囊虫病 52 例疗效分析．中华神经精神科杂志，1987，20:202
35. 刘德惠，郑莲舫，李明珪，等．阿苯达唑治疗脑囊虫病 939 例的远期疗效．中国寄生虫学与寄生虫病杂志，1991，9:227
36. 刘约翰．日本血吸虫病．见：彭文伟主编．传染病学．第 4 版．人民卫生出版社，1998.204～211
37. 张源昌、朱楨卿、范维珂．脑型血吸虫病．中华神经精神科杂志，1956，3:181
38. 应越英、张源昌．脑日本血吸虫病的病理．中华神经精神科杂志，1964，8:9
39. 夏安成、陈卿娟．血吸虫病伴急性脑部病变．中华内科杂志，1962，2:520
40. 侯熙德、侯明德．中枢神经系血吸病的临床类型．中华神经精神科杂志，1964，8:352
41. 郑晓华．袁嘉骥．临床 CT 诊断学图谱．科学技术文献出版社，1998.66～110
42. 易碧生、蒋癸未、黄令霞．脑型血吸虫病 92 例临床分析及随诊．中华神经精神科杂志，1986，21:156
43. 谢鹏．中枢神经系统感染．见：王维治主编．神经病学．第 4 版．北京：人民卫生出版社，2001．164～190
44. Victor M, Ropper AH. Infections of the nervous system. In: Adams RD, Victor M, Ropper. AH Eds. Principles of neurology. ed6. New York: McGraw-Hill, 1997. 695～741
45. Davis LE. Tuberculous meningitis. In: Davis LE, Kennedy PGE. Infect-ious disease of the nervous system. Oxford: Butterworth-Heine-mann, 2000. 481～498
46. Kalita J, Misra UK. Comparison of CT scan and MRI findings in the diagnosis of Japanese encephalitis. J Neurol Sci, 2000, 174:3
47. Baringer JR. Herpes simplex virus encephalitis. In: Davis LE, Kennedy CPE. Infectious disease of the nervous system. Oxford: Butterworth-Heinemann. 2000. 139～164
48. Brownell B, Tomlinson AH. Virus diseases of the central nervous sytem. In: Adams JH, Corsellis JAN, Duchen LW. Greenfield's Neuropathology. ed4. London: Edward Arnold. 1984.260～271
49. DeBiasi RL, Tyler KL. Recurrent aseptic meningitis. In: Davis LE, Kennedy PGE. Infectious diseases of the

nervous system. ed1. Oxford: Butterworth - Heinemann . 2000. 445 ~ 479

50. Rahn DW, Malawista SE. Lyme disease: recommendations for diagnosis and treatment. Ann Intern Med, 1991, 114:472
51. Loewen PS, Marra CA, Marra F. Systematic review of the treatment of early Lyme disease. Drugs , 1999, 57:157
52. Anlar B, Yalaz K, Okten F, et al. Long - term fllow - up of patients with subacute sclerosing panencephalitis treated with intraventricular alapha - interferon. Neurology, 1997, 48:526
53. Nagano I, Nakamura S, Yoshioka M , et al. Expression of cytokines in brain lessions in subacute sclerosing panencephalitis. Neurology, 1994, 44:710
54. Victor M, Ropper AH. Infection of the nervous system. In: Adams RD, Victor M, Ropper AH. eds. Principles of Neurology. ed6. New York: McGraw - Hill, 1997. 695 ~ 741
55. Marra CM. Neurosyphilis. In: Davis LE , Kennedy PGE. Infectious diseases of the nervous system. Oxford: Butterworth - Heinemann, 2000. 373 ~ 400
56. Schmidt RP. Neurosyphilis. In: Backer AB . Clinical Neurology. Vol. 2. Philadephia: Harpdr& Row, 1982. 1 ~ 23

第十七章 朊蛋白病

第一节 概　　况

一、概念和范围

朊蛋白病（prion diseases）是一组由变异朊蛋白引起可传递的神经系统变性疾病。亦称朊病毒病或蛋白粒子病。人朊蛋白病主要包括 Creutzfeldt – Jakob 病（CJD），Gerstmann – Straussler 病（GSS），kuru 病及致死性家族性失眠症（fatal familial insomnia，FFI）。这组疾病的共同特点是：

1. 除新变异型 CJD 外，多为中年以上发病。

2. 既有神经症状、如抽风、共济失调等，又有精神症状、记忆困难、智能低下、痴呆等。

3. 进展迅速，CJD85% 1 年内发展为去皮质强直，GSS2 ~ 3 年内生活不能自理。

4. 予后不良，CJD 多于 1 年内死亡，GSS 多于发病 5 年后死亡，FFI 平均 13.3 个月死亡。

5. 病理改变主要是神经细胞凋亡，星形胶质细胞增生和以灰质为主的海绵状变性，严重者可累及白质。但无任何炎症反应。

6. 实验动物可以传递。CJD 冷藏的脑组织制成匀浆，接种于实验鼠脑内，1 ~ 2 年后动物可以发病。但具有 PrP 基因突变者难以传递成功。GSS 约 50% 可以传递，FFI 已被传递成功。

目前，相当一部分人认为 CJD 可能是人畜共患的新型传染病。朊蛋白感染疾病与艾滋病已经被看成是本世纪的全球性两大顽疾。研究人员曾两次获得医学最高奖，就足以说明研究本病的必要性和重要性。

二、新变异型 Creutzfeldt-Jakob 病（nvCJD）

自 1996 年 3 月 20 日英国海绵状脑病顾问委员会向世界公布英国已经发现 10 例新变异型 Creutzfeldt – Jakob 病（nvCJD）以来，立即引起英国、欧洲诸国以及全世界极大关注。1996 年 5 月 14 ~ 16 日世界卫生组织召集世界 20 几个国家参加的关于 nvCJD 与动物海绵状脑病的关系的紧急会议。并要求各国成立国家 CJD 监测中心。尽管欧洲一些国家制定出一些政策和措施，可是新型 CJD 病例陆续增多。迄今已有近百人因吃了疯牛病的牛肉而感染 nvCJD。中国农业部于 2001 年 2 月 14 日发布的《中国疯牛病风险分析与评估》报告中称疯牛病传人中国的风险极小。但是 1983 年四川省从英国进口的羊中发现了羊海绵状脑病。疯牛病在西欧的蔓延势头仍然有增无减，除英国发现的 180 000 头外，法国、爱尔兰、西班牙、葡萄牙、荷兰、丹麦等 11 个国家发现了疯牛病。远离欧洲的日本、韩国也发现了

可能与动物海绵状脑病有关的人海绵状脑病，即 nvCJD。其实亚洲许多国家都从英国进口过种牛种羊以及相关的饲料，从欧洲进口奶粉、炼乳等。

中国是一个大国，农牧业在相当多地区在国民经济上占有很大比重。世界卫生组织曾筹款于 1999 年 7 月 19～27 日在北京召开了 CJD 监测讲习班，并在我国成立 CJD 国家监测中心。正当欧盟忙着以宰杀等手段对付疯牛病之时，我国于 2001 年成立了 6 人组成的疯牛病检测中心，在北京正式成立疯牛病检测实验室，专门对进口牛羊肉进行相关检测。

Creutzfeldt－Jakob 病是人的海绵状脑病，而 nvCJD 可能是人畜共患的新型传染病，但决不是接触传染。此外，散发性 CJD 可以通过某些检查而传染给他人。健康人，接受 CJD 潜伏期患者的角膜或硬膜移植，而造成医源性传播。为此，广大医务人员对朊蛋白病必须有所了解，早期发现，预防漏诊或误诊，杜绝医源性传播，为减少我国痴呆病的发生做出自己的贡献。

三、朊蛋白病研究历史回顾

朊蛋白病分动物及人类两种。二者研究进度不一。但是，其研究结果，几乎总是相互促进，共同提高。本组病患首先发现于欧洲，迅速延及世界各国。目前已成为全世界性的海绵状脑病。

动物朊蛋白感染疾病的发现先于人类。早在 1732 年，英国就发现了羊疫（亦称羊瘙痒病或痒病）。19 世纪初叶，西欧一些国家也相继发现本病。直至 1960 年，才有人将羊瘙痒病的脑组织制成匀浆，接种在实验鼠脑内，并获得成功。为了增加奶牛的产奶量，英国曾应用患有羊疫的羊内脏作为动物蛋白饲料，而于 1986 年 11 月发现第一例牛海绵状脑病（bovine spongiform encephalopathy，BSE），俗称疯牛病（mad cow disease，MCD）。当时，对其后果和严重性认识不足。至 1995 年 12 月 BSE 已超过 155 000 头。加拿大、法国、意大利、爱尔兰、阿曼、葡萄牙、德国、丹麦、福克兰群岛等国家和地区也陆续发现了 BSE。

新几内亚东部山区，曾居住 Fore 少数民族。人口仅 3～4 万，由于参加同类相食的宗教仪式。一年内竟有 200 人以上死于震颤和失调性步行。称此为 Kuru。美国 NIH Gajdusek 鉴于 Kuru 脑改变与羊瘙痒病相似处甚多，而将 Kuru 脑研磨后接种于猩猩脑内，13 个月后动物发病。他认为该病病原体为一种特殊的慢病毒，称为非寻常性慢病毒。经过近 20 年坚持不懈的系统研究，发现 CJD 的病因是一种具有感染性质的蛋白质引起，称此为朊蛋白（prion protein，PrP^{SC}或 PrP^{CJD}）。正常健康人中枢神经系统内也有少量 PrP，称此为 PrP^{C}。PrP 为一种由单基因编码的膜结合性糖蛋白组成，而 PrP^{SC}系由正常 PrP^{C} 转化而来。PrP^{C} 含量不高，却有重要功能。它能调节神经细胞内游离钙的浓度，并在神经元和胶质细胞的信息通讯中发挥作用。而 PrP^{C} 与 PrP^{SC}不论是分子量、空间构象等方面均有不同。由于 Prusiner 研究成果突出，并为广大学者接受和证实，荣获 1994 年 Lasker 奖和 1997 年 Nobel 医学奖。1996 年底美国《Nature》评出最有影响的十大科研成果中，第四条“成功地发现 PrP^{SC}是疯牛病和人 CJD 的病因”而永久地载入光辉史册。

四、值得思考的问题

CJD 广泛分布于世界五十多个国家和地区，已有数千例被证实的报告。年均发病率通常为百万分之一。但是，在一些国家和地区确有较高的发病率。Mirrova（1980）报道了斯

洛伐克 CJD 高发区流行病学资料，在一个总人口不到 15 000 人的村镇中，在当地土生土长的居民中，80 年代发现了 30 例 CJD。在发病最严重地区，人口不到 2 000 人，两年内共有 20 人发生 CJD，其详细情况不得而知，不过至少提示该地区可能有一些“共同传染源”。在亚洲和我国有无类似情况，值得注意。

CJD 是一种可传递性神经系统变性病。将 CJD 脑组织置于 - 70℃保存的条件下，制成匀浆，接种于小鼠脑内，1～2 年后可以发病，并从组织病理与免疫组化中得到证实。这已是事实。nvCJD 的发现，特别是在疯牛病最多的国家被证实，提示消化道可能是传播途径之一，此外，其他途径，诸如血液、淋巴等能否成为传播途径？

健康人体的中枢神经系统细胞表面，也存在朊蛋白，称此为 PrP^{C}。系一种单基因编码的糖蛋白，由 253 个氨基酸组成，位于第 20 号染色体短臂上，是保持神经系统信息传递不可缺少的重要物质。可是，有些时候 PrP^{C} 变成致病的物质，自身摧毁中枢神经系统，形成海绵状脑病。称此种物质为 PrP^{SC}或 PrP^{CJD}。人体在什么条件下，使 PrP^{C} 转变为 PrP^{SC}，临床上有些什么迹象提示体内可能在这种转换中，则不得而知。如果能早期发现，采取措施，使病情免于发展，是预防的理想途径之一。

（林世和）

第二节 Creutzfeldt - Jakob 病

本病为可传递性中枢神经系统变性疾病中常见类型。1920 年 Creutzfeldt 首报告一例酷似多发性硬化的剖检病例。1921～1923 年 Jakob 报告 5 例相类似症例。1923 年 Spielmayer 命名为 Creutzfeldt - Jakob 病。1929 年称之为早老性皮质纹状体变性。1940 年称其为皮质纹状体脊髓变性。本病多在中年以后发病，以进行性痴呆、肌阵挛、锥体束或锥体外系损伤症状为主要临床表现，数月至一年死亡。病理上以大脑海绵状变性、神经细胞脱落、星形胶质细胞增生为主要改变。广泛存在于世界各国。

一、病因和发病机制

1982 年 Prusiner 提出 CJD 系由一种特殊的，具有感染性质的蛋白质 - 朊蛋白（Prion Protein，PrP）所引起，从而否定了多年前 Gajdusek 所倡导的非寻常慢病毒感染学说。PrP 系一种单基因编码的糖蛋白，由 253 个氨基酸组成（鼠为 254 个氨基酸组成）。位于人的第 20 号染色体短臂上，可译框架由一个外显子组成。在 N 的末端的附近由富有脯氨酸和甘氨酸的短肽 5 次反复。正常中枢神经细胞表面也存在朊蛋白，称此为 PrP^{C}。分子量为 30～33KD，其空间构象主要为 α - 螺旋状结构，蛋白酶 K 可以溶解。而异常 PrP 被称作为 PrP^{SC}，PrP^{ES}或 PrP^{CJD}。与 PrP^{C} 截然不同。分子量为 27～30KD，其空间构象近 40% 为 β 层状折叠。PrP^{SC}数次的集结，则形成直径为 10～20nm，长度 100～200nm 的物质，这种物质可能就是早期发现的羊瘙痒病相关原纤维（scrapic - associated - fiber，SAF）和朊蛋白质粒（prion liposome）。它不能被蛋白酶 K 所消化。PrP^{SC}大量沉积于脑内，能摧毁自身的中枢神经系统，造成大脑广泛的神经细胞凋亡、脱失，形成海绵状脑病。

PrP^{SC}是怎样进入中枢神经系统，又是怎样从正常的 PrP^{C} 转变为异常的 PrP^{SC}，其详细途径和机制仍在研究中。不过，不同类型的 CJD，其发生机制也不尽相同；一般来说，医

源性 CJD 为传递感染，即将被 PrP^{SC}污染的组织或器械，通过脑深部电极检查、颅脑手术、硬脑膜移植、以及反复接受从垂体提取的生长激素或性激素肌注等，经过长达数年至数十年的复制而发病。家族性 CJD 则为 PrP 基因突变，即自体 PrP^{C} 自发的发生结构改变，从而产生大量 PrP^{SC}，导致中枢神经系统变性。而散发性 CJD 可能为体细胞突变的结果。

这种异常朊蛋白在体内沉积可受若干因素影响，而左右其发病及临床表现。曾有人提出 PrP^{SC}是通过"内源性神经毒"的作用，才使神经细胞大量凋亡和脱失。所谓"内源性神经毒"，包括兴奋性氨基酸、各种细胞因子、自由基和一氧化氮等。PrP^{SC}可能刺激神经胶质细胞分泌诸多的细胞因子、一氧化氮和自由基。自由基增多反过来又可以破坏神经元的正常功能，而产生神经细胞凋亡。不过，在诸多的影响发病因素当中，起着主要、关键和直接作用的，莫过于基因的点突变和插入性突变。在散发性 CJD 中密码子 129（ATG - GTG），180（GTC - ATC），210（GAG - AAG），208（CGC - CAC）位点突变时，直接影响 CJD 的临床表现与经过。这些事实，可以通过 PrP 基因检测得到证实。

二、病　　理

大体所见：其大体所见，取决于病程长短，CJD 可早于发病后数周内死亡，还可以迟至发病后数年或更长时间死亡。通常于病后 10 月内死亡。病程短者目视基本正常。病程长者，脑重减轻。有人报告一病程 9 年的 CJD，剖检时脑重仅 575g。此时，脑沟变宽，脑回变窄。割面除进一步证明脑皮质、底节萎缩外，脑室呈对称性扩大。脑干、小脑、脊髓外观基本正常。CJD 脑萎缩特点是对称性大脑萎缩。极严重病例可有纹状体、丘脑萎缩，大脑白质通常目视正常。

（一）镜下主要改变

1. 海绵状变性　主要位于大脑灰质，严重者纹状体、脑干以及小脑分子层也可出现。大脑灰质深层呈多数小空泡，圆形、椭圆性、不规则形等，有的互相融合。小者直径仅 1 ~ 2μm，大者可达 50μm，早期仅见于大脑灰质深层，严重者可延及大脑灰质全层。这种小空泡往往位于神经细胞或胶质细胞周围，很少位于神经细胞内。海绵状变性多与神经细胞脱失、星形胶质细胞增生并存。急性发病、进展迅速者海绵状变性较慢性发病和进展缓慢者为重。

2. 神经细胞脱失　大脑灰质神经细胞呈弥散性脱失，以第 3 层和第 5 层最为明显，枕叶尤为突出。丘脑背内侧核、前核、外侧核细胞脱失也相当严重。尾状核、壳核、带状核改变程度与丘脑内侧核相似。苍白球、丘脑下核、乳头体改变轻微。海马 Sommer 区不受侵犯。多数 CJD 小脑有改变，其中，颗粒层细胞脱失程度重于 Purkinje 细胞。小脑诸核细胞正常、偶可见齿状核轻微改变。病程长者 Purkinje 细胞可有鱼雷样结构形成。脑干除桥核外均正常。红核、黑质、网状核及脑神经核正常。前角细胞可呈现单纯性萎缩，染色质溶解或凝集，而前角细胞脱失并不明显。病程越长神经细胞脱失也越重。反之，在迅速死亡或仅仅是脑活检的症例，很难判定是否有神经细胞脱失，特别是在海绵状变性不明显的标本中，尤为困难。

3. 胶质细胞增生　不论是急性经过或慢性进行性的症例，胶质细胞增生均十分突出，以星形胶质细胞为主，病程长经过缓慢者尤为突出。但其增生程度并非与神经细胞脱失相平行，有时尚可见到肥饱细胞和胞浆不规则的星形胶质细胞。通常看不到小胶质细胞增

生、胶质结节和神经细胞被吞噬现象。

4. 白质改变 在慢性经过和病程较长的CJD，往往能看到大脑白质、海马繖、穹窿和视神经改变轻微。脊髓后根节、周围神经和植物神经均正常。

5. 淀粉样斑块 主要存在于小脑分子层，其次是齿状核、顶叶、海马、杏仁核、Goll核、三叉神经脊核和脊髓后角。淀粉样斑块中心部由无结构或颗粒状、大小不等、被PAS着染的物质组成。刚果红亦可着染。CJD病程短于6个月者，不能看到这种斑块，长于15个月的散发性CJD及家族性CJD脑内可以见到淀粉斑块。

（二）电镜所见

突出改变是神经细胞突起的终末端及突触膜隙不清，突触小泡明显减少。CJD的典型所见为界膜状空泡变性（membrane bound vacuole）。神经细胞胞浆内染色体减少或消失，脂褐素堆积，髓鞘变薄、轴浆空化。星形胶质细胞增生，其胞浆内可见大量的次级溶酶体，偶可见到Rosenthal纤维。淀粉样斑块由7~10nm大小、放射状物质组成。混有10~100nm大小的浓染的颗粒。偶可见坏变的神经细胞突起和星形胶质细胞突起散在于此斑块内。

（三）免疫组织化学

免疫组织化学染色，应用于朊蛋白感染疾病的诊断，无疑是一很大的贡献。以PrP抗血清为第一抗体，发现与证实PrP在中枢神经系统的存在与分布，并以此阳性结果区别于其他原因所引起的痴呆。早在1988年Kitamoto和Tateishi对CJD30例，GSS11例及非朊蛋白感染疾病所致的痴呆51例的脑组织切片，进行了免疫组织化学染色，结果表明CJD仅59.0%，GSS100.0%为阳性。其余各类变性疾病，如Alzheimer病、进行性核上麻痹、Huntington舞蹈病、脊小脑性共济失调、Pick病等均为阴性。但是原有的染色方法只能在病程长于13个月的CJD脑切片中获得阳性结果，事实是病程长于13个月的CJD，仅为该病的11%~61%，而病程较短的CJD仍为阴性。针对这一不足，近来有人成功地改进了染色前的操作过程，名为水解高压灭菌法（hydrolytic autoclaving）。这样，即使病程短于13个月的CJD也能较好地呈现阳性结果。

（四）新变异型CJD

近年，英国、法国共发现52例与传统性CJD不同的散发性CJD，称此为新变异型CJD（new variant of CJD）。其病理所见除具有经典型CJD的病理改变外，尚具有以下特征：①丘脑和底节改变往往比大脑灰质重；②PrP沉积广泛，尤以枕叶视皮质为最；③以PrP抗血清为第一抗体的免疫组化染色结果与常见的CJD突触型相反，呈斑块型分布。

三、临床表现

本病发生在25~78岁，平均58岁。男女均可罹患CJD，但近年英国、法国报告的新变异型CJD，发病年龄较经典型为轻，平均26岁。本病大部分为散发性，15%为家族遗传性，另有部分为医源性。医源性或感染性CJD见于应用被污染的脑深部电极、角膜移植、死后从垂体提取的生长激素和促性腺激素注射，以及硬脑膜移植等。据文献报告，这种医源性CJD已超过300例。尽管其潜伏期可长达5~20年。本症临床表现，大致可以分为以下三个时期：

初期 主要表现为乏力，易疲劳，注意力不集中，失眠，抑郁不安，记忆困难等。此期易错误诊断为神经症或轻度抑郁病。有时尚伴有头痛、头重、眩晕、视力模糊或共济失

调等神经症状。

中期 亦称痴呆－肌阵挛期。此期记忆障碍尤为突出，甚或外出找不到家门，迷路，人格改变，直至痴呆。有的伴有失语、失认、失行。四肢肌体力增高，腱反射亢进。Babinski 征往往阳性。有的出现多动或癫发作，轻偏瘫，视力障碍，小脑性共济失调，肌强直等。少数症例也可出现肢体肌肉萎缩。此期约 2/3 患者出现肌阵挛。

晚期 呈现尿失禁，无动性缄默或去皮质强直。往往因褥疮或肺部感染而死亡。CJD 患者 85%于发病后一年死亡。少数可于发病后 3 周以内或长至 8 年以上死亡。

国外有人报告经病理证实的 CJD158 例，作者对其中的 152 例，临床上分为三型：亚急型 137 例；中间型 12 例；肌萎缩型 3 例。亚急型中约 1/3 出现高级神经活动障碍、行为紊乱，伴共济失调和头晕。多数患者最初症状即为共济失调，言语困难，视力模糊，视力变形及视幻觉等。全部患者均有痴呆。82%发生肌阵挛，11%有舞蹈－徐动样多动。迅速出现精神颓废并发展为去皮质强直。病程短、进展快，通常持续数月死亡。中间型病程为 20 个月至 16 年，具有多种临床表现。肌萎缩型为肢体或颅神经支配的肌肉出现萎缩和乏力。值得提出的是，本型多无肌阵挛及视力减退。痴呆进展缓慢，1～7 年后病情迅速恶化，一年之后死亡。强调指出的是即使是肌萎缩型，肌电图无特征性改变，该型及中间型脑电图也无特征性改变，其诊断往往取决于病理检查。

最近两年，英国、法国共发现 52 例散发型 CJD，其发病年龄、临床表现以及病理所见等，与传统的或经典的 CJD 有很大的不同，称此为新变异型 CJD。临床特征是：①发病年龄轻，平均 26 岁 ± 7 岁；②首发症状多为精神异常和共济失调；③精神异常包括焦虑、忧郁、孤僻、萎靡等；④记忆障碍较突出，晚期发展为痴呆；⑤多有肌阵挛发作；⑥脑电检查时，不出现周期性同步放电；⑦感觉异常较少见；⑧晚期有锥体束征或锥体外系损伤征象。

脑脊液 基本正常。11%细胞数轻微增高，均为淋巴细胞。23%蛋白质轻度增高。

14-3-3 脑蛋白检测对 CJD 诊断价值 利用免疫方法检测脑脊液中 14-3-3 脑蛋白，总敏感度为 96%，其特异性为 80%，值得注意的是对进行性痴呆，而近期无脑梗塞的患者，其特异性可高达 99%，提示 14-3-3 脑蛋白测定对 CJD 具有极高的诊断价值。

血清 S100 蛋白的诊断价值 近来，有人采用免疫发光法检测血清中特异性 S100b 蛋白，他们对 224 例疑为 CJD 患者及 35 例无痴呆者作为对照病例，进行了血清 S100 蛋白浓度测定，对 CJD 诊断特异性达到 81.1%，敏感性为 77.8%。在肯定或很可能是 CJD 的患者中，血清 S100 蛋白浓度显著不同于其他疾病。

脑电图 脑电图改变被认为是临床诊断 CJD 的重要根据，疾病的不同时期，脑电改变也不尽相同。本病初期仅为广泛存在的非特异性慢波，两侧半球可有若干差别。极期则呈现特异性的周期性同步放电（periodic synchronous discharge，PSD）。表现形式为间歇性或连续性中至高波幅的尖慢波或棘慢波同步放电。频率为每隔 0.6～1.0 秒发放一次。持续时间为数秒至十数秒不等。CJD 的 PSD 不受外界影响，但注射安定之后 PSD 明显被抑制。晚期 PSD 则消失。目前认为 PSD 的出现与肌阵挛关系密切，伴有肌阵挛者 79%出现 PSD。

CT、MRI 头部扫描 急性发病或病程较短的 CJD，头部 CT 扫描可完全正常。在病程较长的 CJD 可以发现不同程度的脑萎缩，严重者伴有脑室扩大。

1985 年以前，曾有人报告 MRI 检查对 CJD 无任何诊断意义。1988 年 Gertz 等人，报告一例 55 岁女患者，于发病后 9 个月，即死亡前 4 周，行头部 MRI 检查。发现基底节区于

T_2加权像上呈高信号。剖检证实，该例整个大脑皮质有海绵状变性、胶质增生和轻微神经细胞丧失，而尾核、壳核、苍白球及丘脑病变则重于大脑皮质。

四、诊断与鉴别诊断

CJD的临床诊断，在疾病早期比较困难。不过，参照以下数点，作为临床诊断是可能的：

（一）绝大多数CJD，发生在中年以上。

（二）既有神经症状，如共济障碍、抽风等，又有精神症状，如记忆困难、智力减退等。

（三）进展迅速，通常在发病后数周或数月内发展为痴呆、无动性缄默或去皮质强直。

（四）实验室检查　有条件的医院或送到有条件的医院，可发现以下改变：

1. 脑电图　初期为非特异性慢波，极期可出现周期性同步放电。

2. 脑脊液　可发现14-3-3蛋白。

3. 血清　可证实S100蛋白浓度增高。

4. 脑活检　通常采用右侧额叶皮质，可发现灰质海绵状变性、神经细胞脱失、胶质细胞增生和PrP^{SC}。

有人按以下条件诊断为肯定是CJD、大概是CJD和可能是CJD：

1. 进行性痴呆，通常在两年以内。

2. 肌阵挛、视力改变、小脑症状、无动性缄默四项中患者占有其中两项。

3. 特征性脑电改变即周期性同步放电。

具备以上三项可诊断大概是CJD，仅具备1、2两项，不具备第3项者、诊断可能是CJD；如患者接受脑活检，发现海绵状态和PrP^{SC}者，则诊断为肯定是CJD。脑蛋白检测可代替脑电图特异性改变。

临床诊断CJD时，应与Alzheimer病、进行性核上性麻痹、橄榄脑桥小脑萎缩、脑囊虫、肌阵挛性癫痫等鉴别。

五、防　　治

目前，CJD仍属于无法治愈的致死性疾病，随着人们对该病发病机理的逐渐阐明，不远的将来人们有可能找到治愈这类疾病的原则与方法，能找到控制PrP^{C}转变为PrP^{SC}或PrPCJD的途径，因为人们已经发现缺乏PrP^{C}基因的鼠并不发生CJD，因此，应用反义寡核苷酸或基因治疗，可能达到预期目的。另一有利方面，此组疾病的防治已引起WHO及其相关机构的高度重视。

CJD患者能否直接传染给人，目前不能得出确切结论，也未发现医务人员较其他职业工作者易患CJD的报告。即使这样，从防患于未然出发，宜注意以下几点：①医务人员或实验室工作者，若皮肤破损暂勿直接接触患者或实验材料；②CJD患者用过的注射器及检查器械等，尽可能一次性处理；③CJD患者脑活检器械应设标志，每次均要高压消毒；④必要时可放人5.25%次氯酸钠液浸泡60分钟以上。

六、遗传与分子生物学

多数CJD患者既无遗传性，又无PrP基因突变。通常起病于老年或老年前期。临床表

现为进行性痴呆、肌阵挛、和脑电图上的周期性同步放电，多在2年内死亡。病理改变为大脑海绵状变性，神经细胞丧失和星形胶质增生。PrP^{CJD}沿突触结构广泛沉积于大脑灰质内，称此为野生型 CJD（wild type of CJD，codon129Met/Met）。129号密码子（$codon^{129}$）中含有甲硫氨酸或缬氨酸的比例，东方人和西方人之间的差异很大。这种多态性对CJD的发病似无直接关系。若密码子178编码的天门冬氨酸变成天门冬酰胺时，则呈现丘脑型 CJD或FFI。若密码子129由甲硫氨酸变为缬氨酸时，患者可有长达20年的病史，呈 Alzheimer病样痴呆。若180号密码子的缬氨酸被亮氨酸置换时、200号密码子谷氨酸被赖氨酸置换，232号密码子中的甲硫氨酸被精氨酸置换时，则表现为家族性 CJD。

家族性 CJD 约占 CJD 中的15%。Kireshbaun（1924）首先报告了经病理证实的三代6例 CJD。Rabiner（1940）报告了姐弟二人均患肌萎缩性侧索硬化症并伴有严重的精神症状。Master（1981）曾复习了家族性 CJD 的文献，认为家族性 CJD 系可传递性常染色体显性遗传性海绵状脑病。其发病年龄通常早于散发性 CJD，潜伏期为1～40年，同一家系的CJD患者几乎均死于同一年龄段。家族性 CJD 除具有遗传外，与散发性 CJD 不同的是均伴有 PrP 基因突变。已知家族性 CJD 可伴有密码子178、200、210突变。密码子178突变可导致 FFI，也可以是家族性 CJD。关键是取决等位基因中129的多态性，若为甲硫氨酸则为 FFI，若为缬氨酸则为家族性 CJD。

临床病理讨论

病历摘要 男性，73岁，因记忆力下降，言语减少2个月余，近1个月阵发性抽搐于1995年1月12日入院。2个多月前，患者无明显诱因记忆力减退，言语减少，此时四肢活动正常，尚能自理生活。1个多月后上述症状加重，言语不清，左侧肢体活动不灵，1995年12月5日头部 CT 示脑萎缩，腔隙性脑梗死。按脑血栓治疗10天后出现阵发性抽搐，抽时双眼向左凝视，头歪向左侧，四肢阵挛，尿便失禁。从此不能言语及行走，饮水返呛。1995年1月7日头部 MRI 双侧底节 T_2 异常信号，无梗死灶。

既往无手术及输血史，无高血压及糖尿病病史，未去过牧区，家族中无同类患者。

查体：呼之不应，睁眼，双眼发作性向左凝视，伴头颈部向左抽动。压眶刺激双侧鼻唇沟对称，下颌反射阳性，唇反射阳性。四肢肌张力高，腱反射对称亢进，Babinski 征阴性，大小便失禁。入院后血常规生化检查未见异常。1995年1月16日取右侧额叶脑活检。

入院期间用神经营养药及其他对症支持疗法，病情不见好转，2周后回当地医院维持治疗。出院时患者呈现无动性缄默状态。跟踪随访患者于1996年3月9日死亡。

病理检查 活检脑组织可见额叶灰质神经元大量减少，灰质神经毡海绵状改变，有轻度的胶质增生，脑膜、脑内及血管周围无炎性反应（图17-1）。细胞核内及胞浆内均未见包涵体。免疫组化染色可见大脑皮层突触型 PrP 沉积（图17-2）。

传递鼠：潜伏期179～854天，平均533天。1年内死亡的鼠脑内海绵状改变不明显，亦无 PrP 沉积，1年以上死亡鼠17只（81%），鼠脑内海绵状改变及胶质增生较为明显，这17只中有6只 PrP 阳性（35%），其 PrP 沉积多在局部。

讨论 本例为老年男性，73岁。以健忘、言语减少为首发症状，经过中有一过性偏瘫，频发抽搐发病3个月即呈去皮层状态、头部 MRI 示双侧基底节异常信号，无梗死灶，存活16个月。发病3个月时右额叶脑活检 HE、KB 染色示神经细胞减少，海绵状改变及

轻度胶质增生。以 PrP 抗血清为第一抗体的免疫组化染色呈突触型 PrP 沉积，传递鼠脑内亦可见 PrP 沉积。PrP 基因分析表现为密码子 129 甲硫氨酸纯合子。上述特征符合 CJD 诊断标准，可确定其病理诊断为散发型 CJD。

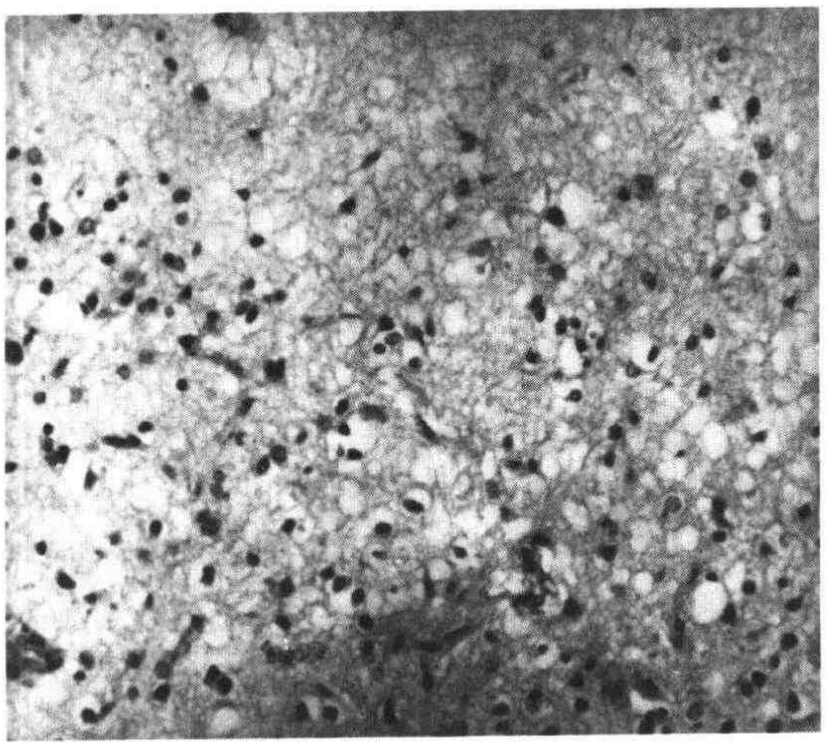


图 17-1 额叶皮质示海绵状变性，部分神经细胞脱失 HE×100

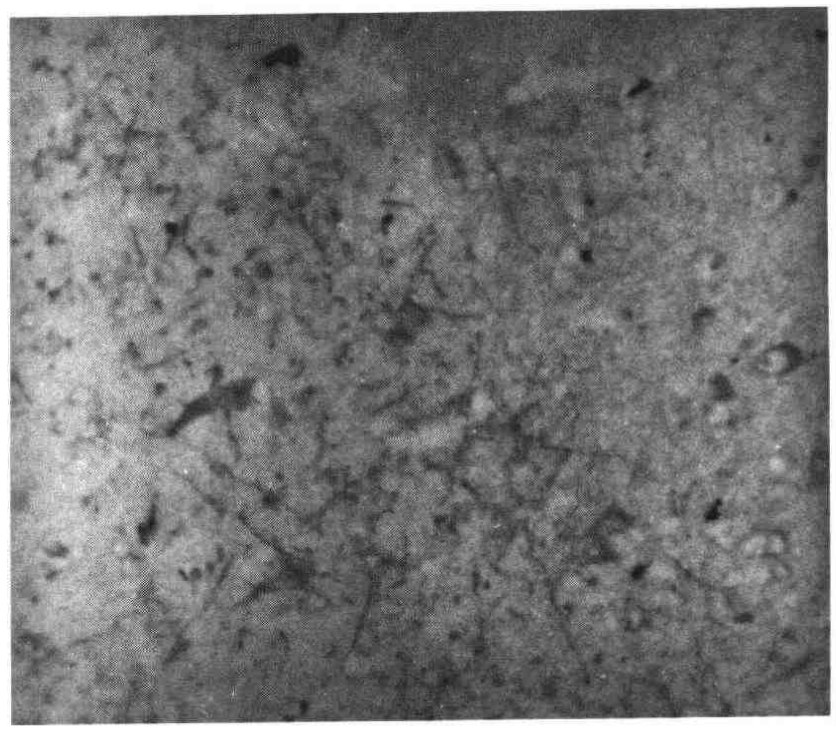


图 17-2 同一部位示 PrP 沉积 免疫组化染色 ×200

（林世和）

第三节 我国朊蛋白病的研究进展

我国对 CJD 的研究，始于 20 世纪 80 年代。初期仅为个案或数例经病理证实的病例报告，逐步过渡到有组织、有计划的前瞻性研究，特别是中国预防科学院病毒学研究所洪涛院士的积极倡导，中华神经精神科学会主任委员王新德教授积极组织下，于 1987 年在北京举办了有全国参加的神经系统慢病毒感染的专题讲习班。1988，1989 年分别在郑州和丹东举办了全国性“慢病毒和早老性痴呆”的专题学术会议，并成立了慢病毒感染的协作组。1991 年中华神经精神科杂志和 1992 年中国神经精神疾病杂志编辑部，分别在吉林和广州举办了神经科新进展全国学习班，郭玉璞、林世和曾作过有关朊病毒病研究进展的专题报告。目前已成为国家科委，中国卫生部，省计委的资助课题，正在由单纯的症例报告发展为以神经病理、神经免疫组化、神经影像学、实验动物传递以及以 PrP 基因检测为中心的分子生物学等全方位的研究。随着国外对 CJD，GSS，FFI 等研究的飞速发展，预计我国对该领域的研究将有较快的进步。

1980 年中山医科大学丘距世等在国内最早报告 2 例具有家族史，并经病理证实的 CJD，1981 年湖南医科大学谢光洁报告 1 例经脑活检证实的 CJD，1986 年上海第二军医大学涂来慧、周广智报告 1 例经剖检证实的的 CJD，同年南京神经精神病防治院邓荣昆等报告一病程仅 2.5 月的 CJD，1987 年北京医科大学赵延丰等报告 1 例脑电图有典型的周期性同步放电，病程为 4 个月的 CJD，1987 年协和医学院冯应琨报告了 CJD 的脑电图改变，1988 年大连医学院赵炎等报告 1 例剖检证实的 33 岁 CJD，1989 年北京协和医学院郭玉璞等报告 10 例 CJD 的临床病理研究，其中 4 例为中国人，2 例剖检，2 例活检。其病理观察

较为详细，讨论中着重指出 CJD 的海绵状改变广泛分布在大脑灰质，以额叶、颞叶、顶叶、枕叶灰质的中、小锥体细胞区为最明显，而中央区的大锥体细胞则较轻，纹状体、丘脑和小脑分子层也相当明显。病程短者海绵状改变突出，神经细胞病变和星形胶质细胞增生并不明显，病程长者则相反，1992 年兰州医学院王为民等报告 5 例经脑活检证实的 CJD，讨论中指出其脑电图改变于发病后 10 周内均无周期性同步放电，而 10 周以后在 5 次脑电描记中竟有 3 次出现 CJD 典型的脑电改变，1993 年白求恩医大林世和等在国内首次报告 1 个家系 2 代 5 例 GSS，经过 4 年的随访观察，最后对惟一存活例通过小脑活检证实了诊断。讨论中指出：①我国确有 GSS，临床工作中应予以注意；②对具有家族性的"橄榄脑桥小脑萎缩"，或家族性 CJD 应加强随访，若在病程中发现进行性痴呆和双下肢肌肉萎缩者，应想到 GSS 的可能；③PrP 免疫组化对诊断十分有益；④有条件的实验室可进行 PrP 基因检测。1994 年林世和等报告了 9 例中国人 CJD，国内第一次应用了以 PrP 抗血清为第一抗体的免疫组化染色，并成功地进行了实验动物传递，从而使 CJD 的诊断更加确凿，赵节绪等及浙江医科大学张宝荣等报告了急性 CJD。1996 年林世和等发现 1 例国人 CJD 与 Alzheimer 病并存。1998 年江新梅等发表了国人 CJD PrP 基因表达变化的研究，发现了 Codon129M/V 的多态性。近来，林世和等报告了国人 CJD 的若干特殊性，注意这些特殊性，对于早期诊断 CJD 和防止医源性传播有一定意义。宋晓南等在国内最早对散发性 CJD 脑脊液进行 14-3-3 蛋白表达。林世和等对国人散发性 CJD、GSS 脑组织切片进行免疫组化染色，前者呈突触型，后者呈斑块型阳性。

（林世和）

参 考 文 献

1. 陈彪．疯牛症和海绵状脑病．中华神经科杂志，1998，31:124
2. 陈怀红，程源深，张宝荣．Creutzfeldt－Jakob 病临床病理分析．中国神经免疫学和神经病学杂志，1994，1:113
3. 张宝荣，程源深，潘以正，等．急性 Creutzfeldt－Jakob 病．临床神经病学杂志，1997，10:289
4. 张见麟．疯牛病与克雅病的研究进展．中国神经免疫学与神经病学杂志，1997，4:253
5. 邓荣昆，陈怡，张洪生．亚急性海绵状脑病一例临床病理报告．中华神经精神科杂志，1986，19:117
6. 郭玉璞，Masters CL，冯应琨，等．亚急性海绵状脑病．中华神经精神科杂志，1989，22:289
7. 郭玉璞，朊蛋白疾病最新研究动态．中华神经科杂志，1996，29:373
8. 江新梅，林世和，赵节绪，等．Creutzfeldt－Jakob 氏病并发脑胶质瘤．中风与神经疾病杂志，1994，11:70
9. 江新梅，林世和，北本哲之，等．国人 Creutzfeldt－Jakob 病 PrP 基因表达变化的研究．中国神经免疫学和神经病学杂志，1998，5:134
10. 林世和，赵节绪，江新梅，等．Creutzfeldt－Jakob 病的临床、病理、免疫组化及动物传递的实验研究．中华神经科杂志，1996，29:29
11. 林世和，赵节绪，江新梅，等．国人 Creutzfeldt－Jakob 病若干特殊性．中华神经科杂志，1998，31:330
12. 林世和，赵节绪，饶明俐，等．Creutzfeldt－Jakob 病与 Alzheimer 病并存．中国神经免疫学与神经病学杂志，1996，3:160
13. 林世和，江新梅，赵节绪，等．Gerstmann－Straussler 氏综合征——一个家系两代 5 例临床、病理、免疫

组化及动物传递的实验研究．临床神经病学杂志，1993，6:200
14. 林世和，赵节绪，江新梅，等．人朊病毒病的临床、病理及动物传递的实验研究．中国神经精神疾病杂志，1994，20:257
15. 林世和，赵节绪，江新梅，等．Creutzfeldt－Jakob病的免疫组织化学研究．中国神经免疫学和神经病学杂志，1994，1:85
16. 林世和．Creutzfeldt－Jakob病研究进展．中国神经免疫学与神经病学杂志，1996，3:238.
17. 林世和，江新梅，赵节绪，等．异常PRP沉积对朊蛋白病临床与病理影响．中华神经科杂志，1999，32:338～340
18. 丘距世，黄如训，潘勇辉，等．皮质－纹状体－脊髓变性．神经精神病杂志，1980，6:4
19. 宋晓南，林世和，江新梅，等．脑脊液14－3－3蛋白对Creutzfeldt－Jakob病的诊断价值．中华神经科杂志，1999，32:208－210
20. 王为民，徐启刚．亚急性海绵状脑病的脑电图．临床神经病学杂志，1992，5:132
21. 赵节绪，林世和，江新梅，等．急性发病的Creutzfeldt－Jakob病．临床神经病学杂志，1995，8:44
22. Brown P, Jannotta F, Gibbs CJ, et al. Coexistence of Creutzfeldt－Jakob disease and Alzheimer disease in the same patient. Neurol, 1990, 40:226

第十八章 脊髓炎及脊髓病

第一节 急性脊髓炎

急性脊髓炎（acute transverse myelitis）是指各种原因所致、以累及数个节段的脊髓横贯性损害为主的急性脊髓病。主要病理改变为脊髓的炎症、脱髓鞘及坏死。

一、病因及发病机制

本病病因多样，发病机制较复杂，主要见于以下几方面：

（一）感染

20%～40%由病毒感染引起。最常见于Ⅱ型单纯疱疹病毒、水痘－带状疱疹病毒及肠道病毒。近年来HIV－1及人类（嗜）T淋巴细胞病毒Ⅰ型（HTLV－1）相伴的脊髓病开始受到重视。国内学者（赵刚等 1994）曾在本病CSF中检测到Ⅱ型单纯疱疹病毒抗体，并用PCR方法检测出其特异性DNA。Bohr等（1999）亦用同样方法检测出CSF中肠道病毒的RNA序列。国外报道2例AIDS并发急性脊髓炎，脑脊液PCR证实为带状疱疹病毒，应用无环鸟苷治疗后，症状完全恢复（Lionnet 1996），提示病毒对脊髓的直接损害可能是主要原因，推测其感染途径为：①长期潜伏在脊神经节中的病毒，在人体抵抗力下降时，沿神经根逆行扩散至脊髓而致病；②其他部位感染先致病毒血症，后经血循环播散至脊髓。此外，病毒感染致血管壁的坏死性炎性反应及其抗体介导的免疫应答损害亦是导致本病的重要机制。一组AIDS并发HTLV－1脊髓病的尸检报告，发现脊髓侧柱、前柱广泛的轴突破坏及髓鞘脱失，并脊髓血管硬化、透明样变及坏死。其他常见引起本病的病原菌有各种细菌、螺旋体、真菌、支原体、寄生虫等。

（二）血管疾病

由于脊髓供血障碍导致的脊髓炎又称为急性坏死性脊髓炎。常见继发于胶原性疾病、结节病、恶性肿瘤、感染等的血管炎性损害。其中系统性红斑狼疮（SLE）所致血管炎最多见，由于小动脉类纤维素样或玻璃样变性及坏死，导致管腔狭窄或闭塞，引起脊髓缺血。另抗磷脂抗体综合征，可以本病作为首发症状，并有反复发作倾向。

（三）与脱髓鞘疾病有关

部分多发性硬化（MS）、急性播散性脑脊髓炎等脱髓鞘疾病可以急性横贯性脊髓损害作为首发症状。邓荣昆等（1984）将本病病理改变与视神经脊髓炎做比较，发现两者基本相同。另因部分发病机制与MS极为相似，故有人提出多发性硬化型脊髓炎的诊断。

（四）原发性

指原因不明的非特异性急性脊髓损害，可因过度劳累、脊柱外伤等诱发，部分病前1～2周有上呼吸道感染、腹泻或疫苗接种史，推测与感染后诱发的自身免疫性改变有关。

二、病　理

损害可侵及脊髓任何节段，以胸髓最常见。大体显示脊髓肿胀、质地变软，软膜充血、混浊或有炎性渗出物附着，断面示脊髓灰、白质界限不清。镜检：软脊膜及髓内血管扩张、充血，血管周围有炎性细胞浸润。神经细胞肿胀、胞核移位及细胞碎裂、溶解，严重者出现脊髓软化、坏死及空洞形成。白质中可见髓鞘肿胀、脱失及轴突变性。晚期神经细胞萎缩消失，病变部位瘢痕形成，最后脊髓萎缩变细。

三、临床表现

急性起病，常先有脊背部疼痛、胸腹部束带感及下肢麻木感，后迅速出现脊髓受损平面以下运动、感觉及大小便功能障碍，多在数小时～数天内达高峰，70%～75%见于胸髓，其次为颈髓、腰髓，骶髓最少见。由于病因不同，脊髓损害的水平、范围及严重程度各异。病初常表现为脊髓休克，瘫痪呈迟缓性，3～4周后，变为痉挛性，肌力开始由远端至近端渐恢复。休克期长短与脊髓受损程度、并发症多少有关。少数由于供血障碍导致脊髓软化、坏死者，休克期后，肢体仍会处于长期迟缓性瘫痪状态，预后较差。感觉障碍呈传导束型，病变水平以下各种感觉均减退或消失，部分在感觉消失区上缘有1～2个节段的感觉过敏区或束带样感觉异常。另由于病损部位不同，可有脊髓半切损害表现。极少数无感觉障碍。本病早期即出现大小便潴留。休克期主要为充溢性尿失禁，后随脊髓功能恢复，膀胱逼尿肌出现节律性收缩，50%在2～3周内恢复排尿功能。其他自主神经症状包括皮肤干燥、无汗、皮温低、指（趾）甲脆裂、霍纳氏征等。

部分脊髓损害可自较低位节段迅速向高位进展，瘫痪在数小时至数天内自双下肢开始，依次累及腰、胸、颈部，最后影响延髓出现呼吸困难、饮水呛咳及言语不能，称为上升性脊髓炎，预后差。少数病变累及脊髓膜或脊神经根，出现脑膜刺激征。

实验室检查：周围血象WBC计数正常，若有感染可轻度～中度升高。CSF压力多数正常，少数因脊髓肿胀致椎管轻度阻塞。外观多无色透明，细胞数可视病因不同呈正常或轻～中度升高，多数以淋巴细胞为主。蛋白定量正常或轻度升高。葡萄糖及氯化物正常。

影像学检查：脊髓MRI能早期显示脊髓病变部位、范围及性质。急性期多数受累脊髓节段肿胀、增粗，内有散在边缘不清的斑点、斑片状等T_1或长T_1、长T_2的异常信号，少数呈长条或梭状等类似多发性硬化表现，另少部分可显示正常。晚期病变部位萎缩变细。国内一组急性脊髓炎影像学报告（王义刚等　1997），发现脊髓MRI所示受损程度、范围与肢体瘫痪程度无明显相关，而与本病预后有关，肿胀严重者预后差。

四、诊断与鉴别诊断

根据急性起病，迅速进展的双下肢瘫痪或四肢瘫、传导束型感觉减退及大小便障碍，脊髓MRI显示节段性肿胀及散在斑点、斑片状异常信号，病前若有感染或疫苗接种史即应考虑本病。确切诊断主要应寻找病因，目前可采用多聚酶链反应（PCR）检测CSF及血液中细菌或病毒的DNA或RNA、酶联免疫吸附试验（ELISA）检测病原菌抗体、CSF中病原菌培养或动物接种等方法寻找感染源；对于反复发作的急性脊髓炎患者，应常规行视觉及体感等诱发电位、颅脑及脊髓MRI等检查，观察有无脊髓外病灶，排除多发性硬化症。

同时应行血沉、抗磷脂抗体等检查，以排除抗磷脂抗体综合征；对青年女性应行风湿系列、抗双链DNA抗体、狼疮带试验等排除SLE及其他自身免疫性疾病；对可疑原发脊髓血管病患者，可行脊髓造影或选择性脊髓血管造影以明确诊断。本病还应与硬脊膜外脓肿、脊柱结核、脊髓肿瘤、格林-巴利综合征等相鉴别。

五、治疗及预后

制定方案应针对病因。有明确的病原感染者，应针对致病病原合理用药；可疑血管性疾病致脊髓缺血损害者，联合应用改善循环药物；由于大多数急性脊髓炎以脱髓鞘损害为主要病理改变，故多数学者主张以调节免疫治疗为主。

（一）皮质类固醇疗法

常用氟美松静脉滴注，成人10～20mg/d，7～14天为一疗程，后改为泼尼松30～60mg/d，晨起顿服，每周减量一次，5～6周内逐渐停用。近年有学者主张应用甲基强地松龙冲击疗法，剂量为500～1000mg/d，加入5%葡萄糖250～500ml中静脉滴注，3～8小时滴完，连用3～5天，后改为泼尼松30～60mg/d，渐减量。Kalita等（1999）报道9例应用冲击疗法治疗病例，6例在用药7天后肌力明显恢复，其中5例运动传导速度改善，2例深感觉障碍减轻。3月后6例功能恢复良好，3例略差。本疗法对有高血压、糖尿病、消化道溃疡患者应慎用。

（二）静脉大剂量免疫球蛋白（IVIG）

免疫球蛋白可以通过中和血液循环中的抗髓鞘抗体及T细胞受体，调节免疫反应，促进髓鞘再生及少突胶质细胞增生。剂量为0.4g/（kg.d），缓慢静脉滴注，连续5天。适用于急性期、病情危重及对应用激素有禁忌证的患者。副作用较少，偶有高黏血症及静脉滴注中出现面部潮红、血压下降、发热等。

（三）血液疗法

对于激素治疗无效、病情危重进展迅速的患者，可应用血浆交换疗法缓解症状，用法为每日1次，7天为一疗程，此法所需设备及费用较昂贵。新鲜血浆输入可提高患者免疫力，有助于改善肌力，方法为每次200～300ml静脉滴注，每周2～3次，此法无需特殊设备，且价格相对低廉，但疗效不及血浆交换。

（四）其他

可给予复方丹参、烟酸等改善脊髓血液循环；神经营养药物如B族维生素、ATP、辅酶A、胞二磷胆碱等促进肢体功能恢复；抗菌素防止呼吸道及泌尿系感染；部分学者主张常规应用抗病毒剂如板兰根、无环鸟苷、病毒唑等。病情严重出现呼吸肌麻痹者，尽早行气管切开呼吸机辅助呼吸。本病应加强护理，定时翻身、拍背、对导尿患者每日2次膀胱冲洗，防止褥疮及泌尿系感染。康复期鼓励患者加强肢体功能锻炼，辅以针灸、理疗、按摩，肌张力高可给予氯苯氨丁酸（Baclofen）、妙纳（Myonal）等肌肉松弛剂。

本病预后与脊髓受损范围及程度、休克期长短、脊髓供血状况及是否早期应用免疫抑制治疗有关。邓荣民等（1984）对300例急性脊髓炎进行分析，发现出院时痊愈者占20%、近愈44%、好转22%、无效9%、死亡4%。应用激素治疗的264例中，好转以上者占89.4%，无效者8.3%，死亡者2.3%；而未用激素治疗的36例中，分别为66.6%、16.7%、16.7%。本病死亡原因主要为呼吸肌麻痹及褥疮、泌尿系感染、坠积性肺炎等并

发症。

临床病例讨论

病历摘要　女，35岁，工人。2月前因感冒突然头晕，视物模糊，伴恶心及呕吐。3天后口面歪斜，左眼不能闭合，左侧耳鸣，左耳听力迅速下降，伴走路不稳，体温37.5～38.5℃，当地医院行颅脑CT、MRI、MRA、腰椎穿刺等检查均无异常。外院按"脑干脑炎"给予激素、抗病毒药物等治疗20余天好转。7天前无明显诱因突感腰部及右膝关节以上疼痛、麻木，3天后双下肢无力，不能行走，伴小便潴留、低热，无复视、呛咳及视力下降。查体：T38.2℃，P85次/min，R20次/min，血压115/61mmHg。眼底正常，可见水平眼震，左耳听力轻度下降。双上肢正常。右下肢肌力0级，左下肢肌力Ⅰ－Ⅱ级，双下肢肌张力低，双下肢腱反射（－），双侧Babinski（＋），双侧Chaddock（＋）。T_8以下痛温觉减退，双下肢位置觉轻度减退。脑膜刺激征（－）。外院行腰椎CT无异常。MRI示T_6～T_{10}脊髓增粗、中央部有长T_1、长T_2异常信号。

治疗经过　入院后给予甲基强地松龙冲击疗法，首剂量为500mg，自第2天用1 000mg加入5%葡萄糖500ml静脉点滴，共5天，后用强地松40mg口服，每日1次，渐减量。同时应用改善循环药物及神经细胞保护剂，7天后症状无好转。又予以免疫球蛋白15g静脉点滴，5天后下肢肌力恢复至Ⅱ级，3月后肌力恢复至Ⅳ级，小便功能基本恢复，出院。

讨论　患者青年女性，急性起病，迅速出现左侧周围性面瘫、左耳听力下降，伴眩晕及恶心呕吐，为第Ⅶ、Ⅷ脑神经周围性受损征象。因不伴有肢体瘫痪、锥体束受损等脑干内病变特点，颅脑MRI正常，故定位应在脑干以外。又据病前有感冒史、起病后发热，且影像学检查排除肿瘤、血管病等造成的继发性损害，病因应首先考虑感染性。本例病初虽定位在"脑干"，且未进行病原学检查，但抗病毒治疗20天后好转，故病毒感染的可能性最大。2月后，突然出现急性横贯性脊髓损伤，MRI示脊髓增粗、中央部长T_1、长T_2异常信号，可能与病毒感染后变态反应所致脊髓脱髓鞘有关，经及时采用IVIG及激素治疗，病情好转。

本例若早期有脑干受损征象，后出现脊髓脱髓鞘改变，诊断则应首选多发性硬化。据报道少数MS可并发周围神经损害，但极少仅累及第Ⅶ、Ⅷ脑神经，因此，对该患者还需作长期随访。另外，本例还需与表现为发作性脑神经根炎（双侧面神经瘫痪最常见）、脊髓炎的Lyme病相鉴别。

（孙　琳）

第二节　急性化脓性脊髓炎

急性化脓性脊髓炎（acute suppurative myelitis）极为罕见，是由急性化脓性感染后引起急性脊髓炎症，本病常并发脊髓内脓肿。

一、病因和病理

直接由于脊髓邻近组织感染，如脊椎枪弹伤所致的开放性感染性伤口；也可通过血源性感染，如来自胸腔内感染、心内膜炎、齿龈或牙周脓肿、子宫或阑尾炎切除后以及臀部

疖肿等。急性期脊髓肿胀、软化、充血、白细胞浸润；脊髓内神经元变性或消失，小胶质细胞增生。急性期后可渐渐形成脊髓内脓肿，并有脓腔壁形成，其周围可有轻度或中度的炎性细胞，脊髓内的上、下行传导纤维均可因神经元轴突输送的营养障碍而退变。

二、临床表现

任何年龄均可患病，20～50岁最多见。本病多累及胸段脊髓，最初有畏寒及发烧，出现根性疼痛，迅速发展成截瘫，一般数日内即达症状的高峰。损害平面以下感觉完全缺失，并有大小便括约肌障碍，脑膜及脊神经根刺激性症状明显。实验室检查可见外周血中白细胞明显增高，以中性粒细胞为主，血细菌培养阳性。腰穿脑脊液细胞数增多，椎管呈完全或不完全的梗阻，蛋白增高，糖和氯化物降低。

三、诊断及鉴别诊断

本病诊断要点：于全身或局部化脓性感染后起病，高热，截瘫、大小便功能障碍，血细菌培养阳性。应与急性硬膜外脓肿鉴别，后者常在急性细菌性感染后3～4周形成，有明显而剧烈的神经根痛，脊柱压痛明显。腰穿压颈试验（Queckenstedt test）阳性。

四、治　　疗

应选择适当而足量的抗菌素，多立即采用广谱抗生素联合应用。如果脊髓碘剂造影或脊髓MRI可以肯定脓肿的确切位置，应行切除术，并做脓腔引流，以期脓肿局限，改善预后。

（刘艺鸣）

第三节　脊髓蛛网膜炎

脊髓蛛网膜炎（spinal arachnoiditis），又称黏连性脊蛛网膜炎。指蛛网膜增厚与脊髓、脊神经根黏连或形成囊肿，阻塞椎管，并导致脊髓功能障碍的一组疾病。蛛网膜炎也可累及脑部，其常见部位为小脑延髓池，脑桥小脑角及视交叉周围等处，称脑蛛网膜炎。本病多缓慢发展，急性发病者极少见，多见于男性成人。

一、病　　因

病因未完全清楚，多数认为是继发于某些致病因素的反应性非化脓性炎症。主要包括：①与患过全身性感染性疾病有关。如流感、结核性脑膜炎、伤寒、疖肿、产褥感染、梅毒及淋病等；②与外伤出血黏连有关。特别是脊椎外伤与本病的发生关系密切；③椎管内过量核素或脊髓碘油造影剂、反复腰穿及鞘内注射药物（如链霉素、抗癌药）也可导致本病。国内外有作者强调本病和结核菌的毒素有关。此外可以并发于脊髓肿瘤、脊髓空洞症、脊椎关节炎、髓核脱出的刺激、硬膜外麻醉、自身免疫性疾病（多发性硬化）等造成蛛网膜增厚与脊髓、脊神经根黏连形成蛛网膜囊肿，阻塞椎管，导致脊髓压迫或功能障碍等。

二、病 理

本病可以累及脊髓任何阶段，以胸、腰段多见，脊髓背侧较腹侧容易受累。蛛网膜增厚可和硬膜及软膜黏连，呈囊肿型及黏连型两种表现。囊肿型者可仅有一组也可有数组，大小不一，囊内含有脑脊液样液体，色黄，蛋白含量高，囊肿压迫脊髓引起症状。黏连型者损害较广泛，常波及脊髓数节段，少数可波及十余节段。病变部位的蛛网膜失去正常光泽呈乳白色，浑浊，有不规则、不对称增厚。镜检皆有炎性反应，脊髓充血，水肿、小血管及纤维组织增生。黏连可导致脊髓受压及供血障碍，当脊髓和周围神经受损较重时，神经组织呈脱髓鞘性改变。

三、临床表现

发病缓慢，在病情进展中可有暂时缓解。初期多有根痛，以后渐渐出现脊髓受压迫的症状，如下肢无力，行走不稳。上肢受损可有持物乏力，肌肉萎缩等。截瘫或四肢瘫缓慢发展，呈痉挛性。大小便括约肌障碍一般较轻，可有感觉及植物神经功能障碍。马尾圆锥区有损害时，一侧或双侧下肢疼痛，下肢肌张力降低，膝腱反射消失，后出现明显的肌萎缩，几乎皆有大小便障碍，损害平面以下深浅觉缺失。圆锥受损害，多在肛门周围及会阴部出现对称性感觉障碍。

腰穿多呈不完全或完全性椎管梗阻。脑脊液无色透明或黄色，蛋白含量正常或增高，细胞数多正常，也可有白细胞增高，以淋巴细胞为主。脊髓碘剂造影可见脊髓有不定形狭窄，油柱分散常表现为不规则串珠状或小条状，有时可见阻塞平面。另外，脊髓核磁共振也可辅助诊断。

四、诊断及鉴别诊断

从临床表现常不易确诊。囊肿型者由于囊中脑脊液自行渗出，使脊髓压迫减轻，因而症状可以波动或缓解。部分患者以后根黏连为主，故根痛及感觉障碍也广泛，且水平不固定，运动障碍明显，常伴有肌萎缩。如见碘剂阻滞呈杯状或较规则的梗阻则很难和脊髓肿瘤相鉴别，应结合 MRI 或手术探查，方能明确。鉴别中应注意：

1. 脊髓肿瘤 脊髓外肿瘤和本症很难鉴别，因皆有根痛及椎管梗阻。但脊髓肿瘤的横贯性损害，尤为严重，病程中无缓解。部分完全梗阻患者，脊髓平片可见椎弓根间距离加宽，脊髓囊肿在 MRI 的 T_1 加权象呈均匀的低信号，T_2 加权象呈高信号，增强无强化。

2. 亚急性联合变性 损伤部位为脊髓后索和侧索，中老年发病最多。本病初期有双手发麻，以后渐渐出现脊髓损害包括深感觉障碍、大小便括约肌障碍、行走不稳、锥体束征阳性。但本病椎管无梗阻，脑脊液检查正常，多数患者胃酸缺乏，部分患者有轻度贫血或恶性贫血，主要病因为维生素 B_{12}缺乏。

五、治 疗

药物治疗多不满意，可用激素治疗。强的松 10～15mg，一日 3 次口服或鞘内注射地塞米松 2～5mg，每周 1～2 次。有报道椎管内注射透明质酸酶效果良好，每次 500U，每周 1～2 次。手术椎板切除减压或剥离黏连，效果并不理想，仅对囊肿型者有效。个别患者

经少量放射线治疗，有轻微好转。促神经细胞代谢剂及维生素 B_1、B_{12}等仅具一般保护神经组织作用，难以恢复脊髓功能。中药治疗可以试用。

（刘艺鸣）

第四节　系统性红斑狼疮所致脊髓病

系统性红斑狼疮（systemic lupus erythematosus，SLE）是一多因素（遗传、性激素、环境、感染、药物、免疫反应各环节）参与的特异性自身免疫病。好发于 15～40 岁，但其他年龄均可发病，且以女性多见。本病可累及多个系统，所以出现多脏器损害的症状。病初多有不规则的发热，以皮肤损害最多见，面颊及鼻梁部有蝶形红斑，颈部或躯干也可以发生皮疹。此外常有关节疼痛及淋巴结肿大。

本病对中枢神经系统的损伤是死亡的主要原因，据统计在 20%～60%之间，有的报导可高达 75%（Johnson，1968）。以抽搐反复发作最为常见，其次为脑神经障碍、精神障碍、脑血管意外、颅内压增高和脑膜炎、不自主运动、周围神经损害如出现雷诺现象。本病所致脊髓损害最为罕见，国外报道发生率为 3%～4%，国内报道为 1.4%～1.7%，脊髓损害多发生在疾病的活动期或晚期，只有个别患者出现在全身症状发生之前。

一、病因及发病机制

由于 SLE 为机体免疫失调所致的一种慢性炎症性疾病，其免疫学特征为多克隆自身反应性 T 细胞和（或）B 细胞的激活及多种自身抗体产生。近年来越来越多的研究证实遗传因素与系统性红斑狼疮发病有关，凋亡异常在 SLE 的发病中可能有一定的作用。

1. 免疫异常　SLE 有多种自身抗体，这些抗体即是免疫功能紊乱的结果也是产生病变的原因。抗体可介导脑组织的损害，如抗神经元抗体与弥漫性脑损伤有关；已有研究证明脑脊液中的抗淋巴细胞抗体，可造成神经组织脱髓鞘改变，推测脊髓损害与此有关。

2. 血管病变　实验证明，循环免疫复合物可介导血小板损害致血管活性物质释放，而狼疮抗凝血抗体和抗心磷脂抗体直接损伤血管内皮细胞。血管炎是系统性红斑狼疮的基本病变之一，血管管腔狭窄或闭塞，引起广泛的微梗死。而长期应用糖皮质激素可导致血压及血流动力学改变并有早发性动脉硬化。

二、病　　理

系统性红斑狼疮一定意义上可认为免疫复合物病，并由此产生血管炎。本病在脊髓的病理改变与脑部相似，主要是血管炎性病变。脊髓中、小动脉呈动脉炎改变，毛细血管可因纤维样变而增厚，也可有小的出血，血管周围有炎性反应，有报导脊髓白质呈亚急性变性，其髓鞘质（myelin）消失并有空泡改变（vacuolar change）等。

三、临 床 表 现

脊髓受损后的临床表现酷似急性脊髓炎，常位于胸段，大多发病突然，迅速发生截瘫。病初也可表现为弛缓性，浅感觉有缺失平面，位置及震动觉丧失或仍保存，有的呈上升性发展，可有小便潴留。呈横贯性脊髓炎者预后较差，常因继发感染而死亡。此外，患

者临床尚须具备 SLE 的典型表现，如面部有蝶形红斑，皮肤对日光过敏，关节疼痛，心、肾等多器官损害的表现。

实验室检查：血液中可找到狼疮细胞，抗细胞成分抗体：如抗单链 DNA 抗体（ssDNA）、抗双链 DNA 抗体（dsDNA）、抗核抗体（ANA）阳性。脑脊液检查压力正常，部分患者淋巴细胞轻度升高，蛋白含量可升高，一般很少超过 1g/L，50%患者 IgG 升高，有时出现糖含量降低。有人认为糖含量明显降低，是横贯性脊髓炎的比较特异的改变，可查到抗神经元 IgG 抗体和抗淋巴细胞抗体。

四、诊断及治疗

根据患者典型的临床表现，本病诊断并不困难。对于具有神经系统症状的全身性红斑狼疮，多采用糖皮质激素治疗，如强的松，每日 1mg/kg。Sezgent（1975）研究一组病例，认为大剂量应用激素可引起功能性精神病的发生，并且由于降低了机体抗炎能力，有的患者因感染导致死亡，因此对大剂量的应用持否定态度，是否择用中等剂量，当待研究。国内刘墨义（1978）应用强的松治疗一例患者，每日口服 60mg，症状获得改善。既往曾有作者报道用激素治疗无效而改用氯喹后，症状恢复，其剂量初为每天 150mg，以后改为 250mg，这是由于此药可抑制核蛋白的代谢，影响抗体形成所致。目前对环磷酰胺治疗有较多争议，但多数研究认为大剂量环磷酰胺可使 SLE 得到缓解。美国研究发现环磷酰胺间断冲击疗法可减少肾组织纤维化。血浆置换也有较好的效果，一般用量为 50mg/kg，连续 4 天。对脊髓损害较轻的患者采用免疫抑制剂是否有效，尚待观察。

（刘艺鸣）

第五节 糖尿病所致脊髓病

糖尿病是由于人体内胰岛功能减退，胰岛素绝对或相对分泌不足引起的以糖代谢紊乱为主的疾病。严重时伴以脂肪和蛋白质等代谢紊乱。糖尿病并发症多，神经系统并发症多见于重型糖尿病或病程长、控制不佳患者。

一、病因及发病机制

目前研究认为代谢紊乱是各种并发症的根本原因，包括以下几个方面：①糖代谢障碍，以山梨醇沉积，肌醇减少对神经细胞损害最重；②微血管病变，糖尿病性动脉粥样硬化使血管腔狭窄，微循环障碍；③糖尿病后继发血液成分改变，如血浆纤维蛋白原升高，血小板活化增强，血小板与血管壁黏附性增强，血小板之间聚集机会增加可造成缺血性梗死。

二、临 床 表 现

以脊髓损害为主的脊髓综合征就其临床表现结合病理改变叙述如下：

1. 糖尿病性共济失调　主要为脊髓后根及后索损害，临床表现酷似脊髓痨。膝腱反射消失，深感觉包括位置觉及震动觉丧失，患者步态不稳，合并膀胱张力降低，有时出现双下肢闪电样疼痛。

2. 糖尿病性肌萎缩　多见于老年患者，表现为进行性肌肉萎缩，且以肢体近端肌萎

缩较远端严重，呈非对称性或一侧性以骨盆带，股四头肌为主的肌肉疼痛，无力及萎缩，少数可合并肩胛带、上臂肌萎缩。病理发现脊髓前角细胞消失，多由前根及运动神经损害引起逆行性损害所致。

3. 糖尿病性脊髓软化　脊髓软化的发生，主要和糖尿病引起动脉硬化有关。它使脊髓血管闭塞、缺血、严重者引起少量出血。如果脊前动脉闭塞则引起该动脉在脊髓腹侧2/3的供应区发生广泛的软化，临床上表现为截瘫，感觉缺失平面及大小便括约肌障碍等。由于脊髓后索由脊后动脉供应，脊髓后动脉侧支循环丰富，故可不受损害，而保持正常的位置觉及震动觉。

4. 糖尿病性肌萎缩侧索硬化综合征　多见于有较长糖尿病史的成人，表现为上肢远端肌萎缩，可以对称分布，有明显全身“肉跳”及腱反射亢进。本病进展十分缓慢，病程长达10年之久，但肌萎缩仍较轻，故与变性病中的肌萎缩侧索硬化不同。肌电图表现为H反射消失，腓总神经感觉传导速度延长。

三、诊断及治疗

本病的诊断，首先应确定有糖尿病存在，在神经系统疾病中有时应与梅毒性脊髓痨，亚急性联合变性，进行性脊髓萎缩症以及脊前动脉综合征相鉴别。由于有糖尿病同时存在，一般不难排除。

治疗糖尿病脊髓综合征首先要控制糖尿病：①控制饮食；②适当参加运动；③服降糖药或注射胰岛素。另外一般应给予维生素 B_1、B_{12}、B_6 及促神经细胞代谢药物，理疗及针灸宜同时应用。

（刘艺鸣）

第六节　放射性脊髓病

放射性脊髓病是由电离辐射对脊髓造成的损伤。通常由于工业事故和医疗上放射治疗引起。损伤程度与辐射强度、持续时间、照射部位以及个体耐受有关，据统计0.8%～3.51%患者放疗后发病。

一、病因及发病机制

放射性脊髓病多见于鼻咽癌、食道癌、甲状腺癌、纵隔肿瘤、脊椎肿瘤放疗后。可能的机制为：①放射线对脊髓组织的直接损伤；②脊髓供血血管受损引起继发性的脊髓损害；③静脉内皮损伤，导致静脉闭塞，结果使局部渗出、出血坏死；④机体对放射损伤产生变态反应，因脊髓出现过敏性脱髓鞘改变及细胞团块样坏死。也有观点认为，晚期的脊髓损伤不是由于对神经细胞的直接作用，而是对靶细胞群的损伤，最可能的靶细胞群是胶质细胞群和内皮细胞群。胶质细胞群受损后，白质和神经根就会发生节段性脱髓鞘。

二、病　　理

放射性脊髓损伤主要累及白质，依不同阶段及损伤程度不同表现有所差异。肉眼见脊髓肿胀、变软，切面蝴蝶形结构消失或呈淡黄色，质地较硬。镜下见局灶性凝固坏死和神

经纤维脱髓鞘改变，也可见组织溶解、液化、坏死、空泡变，神经细胞和胶质细胞变性、固缩和消失，毛细血管明显增多，管壁增厚，呈玻璃样变性，管腔闭塞；周围有陈旧性出血，胶质瘢痕形成和少量炎性细胞浸润，病灶周围组织有水肿及胶质增生。

三、临床表现

放射性脊髓病潜伏期长短不一。临床表现多种多样，主要分为以下四型：

1. 早期短暂型　在放射治疗后经大约3个月的潜伏期后出现症状，表现为主观的感觉症状和很轻微的客观感觉障碍，而经过3个月左右以后逐渐缓解。

2. 下运动神经元损害型　表现为上、下肢下运动神经元损害征象，出现肢体无力、肌肉萎缩、腱反射减弱或消失，可能与脊髓前角细胞选择性损害有关。

3. 急性截瘫或四肢瘫型　在放射治疗后经一定时间的潜伏期急性发病，在数小时至数天内发展到瘫痪顶峰，以后病情稳定，可能由于血管性病变引起。

4. 慢性进展性放射性脊髓病　此型最常见。潜伏期为3个月至5年，平均18个月。通常为隐袭发病，但亦可在潜伏期后急性发病。最早的症状以感觉异常最常见，患者诉说手足麻木或虫爬、蚁走或针刺感。往往自颈部沿脊柱向肢体放射，在颈部屈伸动作时可加重，即低（仰）头触电征（Lhermitte征）。颈项与肩部可有疼痛，后出现一个或多个肢体的无力或瘫痪，进展性的感觉丧失，约一年后出现大小便功能障碍。查体可示脊髓部分性损害、半切综合征或横贯损害。不论何种损害主要病变定位应在被照射的脊髓节段之内。

脑脊液检查椎管通畅，可有蛋白轻度增高。脊髓MRI可见有脊髓肿胀，病变多呈长、条片状的稍长或长T_1、长T_2信号，部分病例病灶强化，强化病灶位于脊髓边缘（白质内）或以边缘为主。

临床病例讨论

病历摘要　男性，50岁。自1998年1月起无明显诱因出现双下肢及腰骶部疼痛麻木，轻度跛行，活动及劳累后加剧，症状逐渐加重，98年6月出现双下肢行走无力，并出现夜间尿床，白天需按压膀胱才能排除少量尿液，有尿不尽感，大便费力，于1998年7月入院。患者于1992年行食道癌根治术，93年行颈胸段钴60放疗3个月。

入院检查　中年男性，神志清，精神好。脑神经外观无明显异常，左侧腰骶部有压痛，左下肢轻度萎缩，直腿抬高（+），膝腱反射右（++）<左（+++），双Babinski（+），左下肢肌力Ⅳ级，右下肢肌力Ⅴ级，双下肢肌张力增高，T_4以下明显痛觉减退，深感觉正常，腰穿检查无异常发现。颅脑MRI示多发性脑缺血变性灶，脊髓MRI示T_4水平中央管局限扩张，并有条状、多灶长T_1长T_2信号，$C_{4\sim5}$、$C_{5\sim6}$、$C_{6\sim7}$椎间盘突出，脊髓无明显压迫。

治疗经过　患者入院后给予能量合剂静脉滴注，维生素B_1、B_{12}肌注，并静滴免疫球蛋白15g，每天一次，治疗一周后，患者病情明显好转，间隔3天又重复两次，患者双下肢行走有力，大小便控制好。此患者分别于2000年7月、2001年6月以上述症状复发，再次静脉滴注免疫球蛋白，效果良好。

讨论　该患者有食道癌放疗史。放疗后5年，出现腰骶及双下肢感觉异常，逐渐加重后出现双下肢无力，行走困难及大小便障碍。根据临床检查及脊髓MRI显示放疗区域脊

髓损害，可以排除肿瘤转移。值得深讨的是，该患者在静滴免疫球蛋白及肌注维生素 B_1、B_{12}后症状明显好转。对于脊髓损伤后使用维生素 B 族治疗早以得到公认，但用免疫球蛋白罕见报告，该患者治疗效果好，可以推测慢性进行性放射性脊髓病的发病与自身免疫可能有关。

（刘艺鸣）

第七节　电击伤所致脊髓病

电击在神经系统中可引起大脑、脊髓及周围神经损害，也可引起神经功能性障碍。多见于接触高压电流时，少数则由于误触家庭用电电源时。脊髓电击伤，可在接触 75～75 000伏电压后发生。当电击时，心跳可骤停，致使全身血液循环暂停并引起全身缺氧，若当时幸免死亡，大多遗留广泛的脑及脊髓症候。此外触电时，若电流由一只手传至另一只手，也可由于电流通过颈脊髓而导致该部损害。脊髓损害可由于神经元直接损伤，也可由于供应脊髓的血管发生血栓所致。在脊髓的病理切片上可见有神经束退行性变，前角细胞破坏及胶质细胞增多等改变。

电击伤性脊髓病的临床表现可以是暂时性的或永久性的。暂时性的症候，多于电击后立即出现，并在数日内恢复。永久性者，其症状及体征可发生在电击后数日至数月之久。常见有上肢乏力及肌肉萎缩，下肢痉挛性瘫痪，感觉症状一般较轻，可有大小便障碍。有时这些症状呈上升性发展。本病病程一般是不进展的。脑脊液检查正常。

对电击伤患者除对症治疗外，可采用维生素 B_1、B_{12}及促神经细胞代谢等药物，但理疗、针灸及一般护理对防止发生并发症如褥疮及膀胱炎等也极为重要。

（刘艺鸣）

第八节　青年上肢远端肌萎缩

青年上肢远端肌萎缩（juvenile muscular atrophy of distal parts of upper extremities），首由日本学者平山惠造（1959）所描述故又称平山病。见于青年期，且以男性多见，起病隐渐，无明显原因，多在一侧手部肌肉萎缩无力，部分患者也可累及对侧，缓慢进展并可累及前臂尺侧肌肉，一般在发病后 2～3 年内病情停止并可渐渐缓解。本病病程良性，无感觉障碍，也无腱反射异常，但受累局部肌肉可有细小肌束颤动，肌电图显示神经源性损害。本病原因尚未完全清楚，向井等（1985）对 15 例患者行脊髓造影及 CT 脊髓造影检查，发现 14 例下颈部至上胸部脊髓有局限性萎缩，并且患者头前屈时，该部硬膜囊显著牵拉致使颈髓过度伸展、受压，从而发生血循环障碍，此种反复小的损伤可能系本病的成因，故被称为“屈颈性脊髓病”。国内李作汉等（1994）报道 22 例，根据肌电图检测，受累肌肉 27%有病理纤颤电位正锐波，64%有多相波增多，86%有平均电位时限延长，91%有平均电位增高，64%有募集形式的单纯相以及部分患者运动传导速度减慢而感觉传导速度正常，认为脊髓前角细胞尤其是颈下段者受损最有可能。

本病诊断主要根据发病年龄为青年，受累部位多为单侧上肢远端手部肌肉，肌电图呈神经源性损害且病程良性可自行停止。但初期常和脊髓性肌萎缩症难以区别，后者虽然受

累肌肉分布广泛且两侧对称，但一般至少要随访观察1～3年，确切证实病情稳定不再进展时，方宜完全排除。此外，本病尚应注意和多种颈椎疾病所致的神经损害相鉴别。本病治疗可给予口服维生素B族、E及辅酶Q_{10}，辅以局部按摩、理疗及适当运动训练，并建议患者避免较长时间过度屈颈可能有利于防止病情发展。

（李大年）

参考文献

1. 邓荣昆，候熙德，陈诒，等．急性脊髓炎300例临床分析．中华神经精神科杂志，1984，10:212
2. 赵刚，粟秀初，杨毅宁．Ⅱ型单纯疱疹病毒感染所致横贯性脊髓炎一例报告．中华神经精神科杂志，1994，27:326
3. 王义刚，邢永前，郑华．急性脊髓炎的临床与MRI．临床神经病学杂志，1997，10:165
4. 刘长山，李萍．糖尿病患者周围神经传导速度与红细胞醛糖还原酶活性的相关性研究．临床神经病学杂志，2000，13:363
5. 刘艺鸣．2型糖尿病并脑梗塞患者血小板活化状态分析．山东医药，2000，40:1
6. 陈怀红．慢性进行性放射性脊髓病三例．临床神经病学杂志，1994，7:54
7. 刘墨义．全身性红斑狼疮的神经系统损害．上海医药，1978，6:106
8. 夏黎明，王承缘．放射性脊髓损伤MRI诊断．放射诊断学，2000，15:259
9. 李作汉，张平，陈诒，等．青年上肢远端肌萎缩症的临床、肌电图及肌肉病理的研究．中华神经精神科杂志，1994，27:131
10. Bohr L, Paerregaard A, Valerius NH. Acute transverse myelitis caused by enterovirus. Ugeskr Laeger, 1999, 161:2817
11. Lionnet F, Pulik M, Genet P, et al. Myelitis due to varicella－zoster virus in two patients with AIDS: successful treatment with acyclovir. Clin Infect Dis, 1996, 22:138
12. Takese K, Murai H, Furuya H, et al. An adult case of *primary antiphosolipid syndrome* precurrent anterior spinal artery syndrome. Rinsho Shinkeigaku, 2001, 41:136
13. Rieux Laucat F, Le Deist F, Hivroz C, et al. Mutations in Fas associated with human Lymphoproliferative syndrome and autoimmunity. Science, 1995, 268:1347
14. Brodshy RA, Petri M, Smith BD, et al. Immunoablative high－dose cyclophosphamide without stem－cell reseue for refractory, severe autoimmune disease. Ann Intern Med, 1998, 129:1031
15. Lorenz HM, Grunke M, Hieronymus T, et al. In *vitro apoptosis* and expression of apoptosis－related. Molecules in lymphocytes from patients with syle and other autoimmune sisease. Arthritis Rheum, 1997, 40:306
16. Schwart RB, Hsu L, kacher DF, et al. Intraoperative dynamie imaging localization of sites brain tumor recurrence after high－dose radiotherapy. Imagn Reson Imaging, 1998, 8:1085
17. Inoue M, Yokogawa H, Yamamoto M, et al. Structural impairments in optic nerve of diabetic rats ameliorated with the aldose reductase inhibitor. Exp Eye Res, 1998, 66:397
18. Parker, Aghakhani N, Tadie M. *Non－traumatic arachnoiditis and syringomyelia*. A series of 32 cases. Neurochirurgie, 1999, Suppl 1:67
19. Ribeiroc, Reis Fc. Adhesive lumbar arachnoiditis. Acta Med Port, 1998 11:59
20. Park YK, Tator CH. Prevention of arachnoiditis and post operative tethering of the spinal cord with Gore－Tex Suxgical membrance: an experimental study with rats. Neurosurgery, 1998, 42:814
21. Rovira E, Garcia－Escrig M, Catala J, et al. chronic adhesive arachnoiditis following epidural paramethasone. Rev Neurol, 1999, 25:2067

第十九章　脊髓血管性疾病

第一节　脊髓前动脉血栓形成

脊髓前动脉血栓形成是脊髓动脉急性血管疾病中较常见者。脊髓前动脉供给脊髓腹侧2/3区域的血运，当血管闭塞后，引起脊髓腹侧和外侧索的损害。临床表现为“脊髓前动脉综合征”。

一、病　因

脊髓前动脉血栓形成，在年青患者多与感染有关，病毒和细菌毒素引起管壁损害，进一步引起血栓。急性化脓性脑膜炎，结核性脑膜炎，脊髓血管畸形，结节性动脉周围炎，以及梅毒感染皆可并发本病。老年患者多因脊髓动脉粥样硬化所致。由细菌性心内膜炎，梅毒性血管炎或胆固醇栓子所引起的脊髓前动脉闭塞较少见。颈椎间盘脱出症和颈椎过伸也可并发本病。

二、病　理

肉眼可见脊髓腹侧及侧面软化皱缩及色泽变淡。脊髓部分区域早期充血水肿，可累及一个或数个节段，在同一患者，每节段损害的软化区域大小并不一致，这是由于每个节段的侧支循环不同以及局部血管解剖的不同所致。软化区域呈典型的梗死性改变。镜下可见脊髓软化灶中心部坏死，周围有胶质细胞增生，神经细胞变性，髓鞘脱失，格子细胞形成。

三、临床表现

发病多急骤，常常数小时至数日内症状发展至高峰。此病常有根性疼痛或麻木，提示病变的上界。常见的病变区域多在颈或胸脊髓。其次位于腰段，位于延髓者较少见。

1. 颈段脊髓前动脉血栓形成　根痛位于颈部或肩部。若位于颈膨大则根痛在上肢，继而出现手肌萎缩。脊髓受损后出现四肢瘫痪，初呈弛缓性的“脊髓休克”，以后渐渐为痉挛性瘫痪。早期以大小便功能障碍及感觉分离为特征性变化，痛觉和温度觉丧失，而震动觉和位置觉存在。侧支循环建立后，感觉障碍很快得到改善。根痛在瘫痪出现后数日至数周仍不消失。

2. 胸髓脊髓前动脉血栓形成　初有肋间区疼痛，后有相应节段肌肉瘫痪，肋间肌萎缩等，临床上不易查出。弛缓性截瘫出现迅速，一般历时3～7周后转为痉挛性截瘫。常有一明确的痛、温及触觉缺失平面，提示损害的脊髓上界，常缺乏感觉分离现象。

3. 腰段脊髓前动脉血栓形成　引起双下肢下运动神经元瘫痪及感觉缺失，感觉缺失区有皮肤营养障碍，此时无病理反射，多呈尿失禁。

颈、胸及腰脊髓脊前动脉闭塞，一般不出现位置觉障碍，震动觉可呈轻度损害。这是由于在脊髓内，震动觉的传导纤维，有一部分位于脊髓侧索的原因。两侧肢体瘫痪和感觉障碍，有时并不对称，即两侧损害的程度和平面可不一致。几乎所有患者皆出现大小便潴留或失禁。

接近脊髓前动脉自椎动脉起始处如有血栓形成，可累及延髓腹侧。此时延髓的锥体，内侧丘系及舌下神经受损，出现舌肌萎缩，四肢瘫痪或偏瘫，以及一侧或双侧病损以下痛、温、触及位置觉皆消失的症状。

本病腰椎穿刺椎管无梗阻，细胞数正常，有时蛋白含量轻度增加。MRI 表现：急性期脊髓增粗，肿胀，T_1WI 呈低信号、T_2WI 呈高信号。发病 1～3 周病灶明显强化，慢性期可表现为脊髓萎缩。

四、诊断与鉴别诊断

一般依据病史特点，起病急骤，呈横贯性脊髓损害、往往不累及位置觉，椎管无阻塞，不难确诊。但本病原因常不易肯定。青年患者多考虑与感染或外伤有关。老年者可能与脊髓动脉粥样化有关。有些患者除注意脑脊液改变外，应注意有否其他全身性疾病，如结节性动脉周围炎及梅毒等病。应须与下述疾病鉴别：

1. 急性感染性脊髓炎　本病多见于青年成人。病前可有发热等感染史。多为完全的脊髓横贯性损害，有时也可表现为脊髓前动脉综合征。病初脑脊液常有轻度白细胞增加。

2. 脊髓出血性疾病　脊髓内出血多有外伤史，特点是起病突然，刚起病时伴有剧烈背痛，持续数分钟至数小时后出现严重的脊髓横贯性损害的症状。大量出血可穿破软脊膜而使脑脊液检查呈血性。脊椎影像学检查有外伤性脊椎脱位等改变，更有利于确诊。若由于血液病或脊髓血管畸形引起的脊髓内出血，则需进行血液学或脊髓造影来明确诊断。硬膜外、硬膜下出血均可骤然出现剧烈的背痛、截瘫、括约肌功能障碍、病变水平以下感觉缺失等横贯性脊髓损害表现。硬膜下血肿比硬膜外血肿少见得多。脊髓蛛网膜下腔出血表现急骤的颈背痛、脑膜刺激征和截瘫等。此类疾病可借 MRI 确诊。

3. 脊髓转移癌　本病导致截瘫也很迅速，但其疼痛多严重而广泛。腰椎穿刺椎管有梗阻，脑脊液蛋白含量明显增高甚至变黄。确诊本病可借影像学检查并应找出原发病灶。

五、治疗及预后

一般青年“脊髓休克”症状不严重者预后较好，如在及时和积极治疗下，可历时数周至数月逐渐恢复。如果脊髓侧支循环吻合不良，脊髓梗死严重者则易致残。治疗上根据病因不同，措施可不全相同。若与炎症有关可采用抗生素或抗病毒制剂。激素如地塞米松或氢化考地松有改善炎症，减少水肿及保护神经细胞组织的作用。改善循环的药物及促神经代谢药物等皆可应用。中药一般按痿症治疗。初期采取清热解毒，活血化瘀，通经活络方法。慢性期患者一般以补肝肾为主。针刺和穴位封闭，按摩，适当运动都有助于病情恢复。初期尤应注意防止褥疮、坠积性肺炎及膀胱炎等并发症。

（刘艺鸣）

第二节 脊髓缺血

近十余年来由于对脊髓血管解剖和血流测定方法技术的改进，使临床上对脊髓缺血的认识有了进展。脊髓缺血不少来自脊髓以外的原因，而脊髓本身原无病变。脊髓本身如有血管性病变如脊髓血管畸形或脊髓动脉粥样硬化等也可导致脊髓缺血。

一、原因及病理

脊髓缺血可以发生在主动脉造影或主动脉瘤手术切除时对血供的干扰。有时可由于主动脉粥样硬化、脊髓血管畸形、微栓塞、血管痉挛和供血不足引起。其他如梅毒性脊髓动脉炎、腰椎管狭窄、脊髓创伤、红细胞增多症、静脉血栓形成，全身疾病引起血压过低都可导致脊髓缺血。脊髓缺血所引发一系列损伤性生化改变将导致细胞内钙聚集，氧自由基含量增高，从而损伤脊髓内神经元，造成不可逆的脊髓功能损害，国外学者在兔脊髓缺血模型发现受损神经元内有凋亡小体，提示凋亡促进神经细胞死亡。

二、临床表现

脊髓缺血比脑缺血少见，主要原因为：脊髓动脉硬化比脑动脉少，脊髓供血网络丰富，脊髓对缺血有较强耐受力。由脊髓本身病变所引起的脊髓缺血，症状可为短暂性的，也可呈永久性的。短暂性脊髓缺血（spinal TIA）类似短暂脑缺血发作，发作突然，持续时间不超过24小时，恢复后完全不留后遗症。间歇性跛行和下肢远端发作性无力是本病典型临床表现。这种“间歇性跛行”发作时，双下肢症状可不一致，体检可发现膝腱反射亢进及锥体束征阳性，但往往仍有动脉搏动存在。跛行间歇期，上述症状消失。少数也可表现为发作性截瘫等症状。脊髓缺血逐渐严重后也可呈进行性截瘫，产生感觉缺失平面及膀胱等括约肌障碍。

三、诊断及鉴别诊断

根据短暂性下肢无力发作且伴有脊髓损害的症状，不难诊断为短暂性脊髓缺血。对于突然发生截瘫者，应详细询问病史，如发生在腹主动脉手术后，也不难确诊。缺血由于脊髓血管畸形所致者，应采用脊髓血管造影等方法来诊断。短暂性脊髓缺血，常需和下述疾病区别。

1. 间歇性跛行　本病皆发生在老年人，下肢动脉有明确动脉粥样硬化时。当行走短距离之后，多有一侧下肢疼痛，发麻及无力，以致不能行走，休息后可以继续行走。但在发作时并无脊髓损害的症状。

2. 栓塞性脉管炎　多见于中年男性，并无明显的周围动脉硬化，发作时足部及小腿部疼痛，伴有足部肤温降低，足背动脉搏动消失，足趾发绀，无脊髓损害的体征。

四、治　疗

原则为保障缺血后脊髓血流灌注，提高脊髓对缺血的耐受以及脊髓缺血后再灌注损伤的防护。

1. 保证充足的全身血容量和维持稍高于正常水平的动脉压是治疗脊髓缺血的前提，但应避免血压过高，以防发生脊髓内充血和出血。有报道纳络酮可升高血压和增加脊髓的血流，对脊髓有保护作用。

2. 利用低温、糖皮质激素、钙通道阻滞剂、兴奋性氨基酸受体拮抗剂等可提高脊髓对缺血的耐受性：①动物实验表明，硬脊膜鞘内低温灌注和腹主动脉低温灌注对脊髓缺血有明显的保护作用。在32℃～34℃的亚低温状态下，脊髓的耗氧量和能量代谢均降低，并可避免心率失常，心跳骤停等严重并发症；②大剂量糖皮质激素可改善损伤后脊髓血流和微血管灌注，从而促进脊髓功能恢复，其机制有待进一步研究，但甲基强的松的疗效是肯定的；③有研究认为，尼莫地平在改善脊髓血流的同时又能使动脉血压下降，因此主张尼莫地平与去甲肾上腺素合用。还有人认为，尼莫地平最佳用量为0.05mg/kg。但也有相反观点，认为尼莫地平对脊髓缺血后脊髓血供的改善和神经功能的恢复并无明显作用。有关尼莫地平的有效剂量及持续时间等还应继续探讨；④Yum，Madden等研究发现，MK－801，LY233053，作为兴奋性氨基酸受体拮抗剂，在脊髓缺血后具有良好的保护作用。

3. 预防脊髓缺血后再灌注损伤可应用自由基清除剂及免疫调节剂。

（刘艺鸣）

第三节 脊髓内出血

脊髓内出血（spinal hemorrhage）比较少见，发病原因有外伤性或自发性两种，以外伤所致者多见。

一、病因及发病机制

当背部重伤或跌伤、臀部外伤、猛力举重、咳嗽等皆可直接或间接的诱发脊髓内出血。自发性脊髓内出血可见于血友病、血小板减少性紫癜、白血病、急性CO中毒等病。一般外伤性出血常波及数个节段，多先累及一侧脊髓，继而累及另一侧。出血量较大时，可穿破脊髓而进入蛛网膜下腔。少量出血也可见，出血多位于接近中央管灰质区域。脊髓内出血可累及脊髓任何节段，受损神经细胞髓鞘及轴突断裂，并有反应性胶质细胞及吞噬细胞出现。出血区域的周围发生水肿。

二、临床表现

多为骤然发病。外伤后多先有根性背痛，数分钟至数小时内即突然截瘫或四肢瘫痪，且多是“脊髓休克”状态。此时瘫肢肌张力降低，腱反射消失，引不出病理反射。待数周后，可渐渐出现痉挛性瘫痪的表现。受损脊髓节段以下可有深浅感觉缺失及植物神经功能障碍。几皆有大小便潴留或失禁。脊髓出血多发生在胸段，颈段脊髓内出血常伴有发热或呼吸困难。脑脊液正常，也可呈血性。MRI早期T_1、T_2均为低信号，72小时后T_1呈高信号，T_2呈低信号。

三、诊断与治疗

根据病史及发病急速出现脊髓损害的临床表现，一般不难确诊。应与急性横贯性脊髓

炎、Leigh 病、亚急性坏死性脊髓炎、脊髓血管畸形等相鉴别。急性脊髓炎常有感染史，脑脊液中白细胞增多。脊髓血管畸形可行脊髓碘油造影或脊髓血管造影检查确诊。Leigh 病是一种常染色体隐性遗传病，肢体瘫痪初期为痉挛性，晚期为弛缓性，感觉障碍初期为分离性，后期为完全性。CSF 可发现蛋白细胞分离现象，脊髓造影可见脊髓表面有血管异常，病变多在腰骶段。

脊髓出血的预后应视出血范围大小而定，出血较多者致残程度较重。急性期应立即卧床，适当使用止血药物，甘露醇有减轻水肿作用，类固醇激素应视病因采用，促代谢药如三磷酸腺苷、维生素 B_1、B_{12}等皆可使用。急性期后，应防止并发症，对瘫痪肢体进行康复治疗。

（刘艺鸣）

第四节　脊髓蛛网膜下腔出血

脊髓蛛网膜下腔出血（subarachnoid hemorrhage of the spinal cord）为一种特殊类型的蛛网膜下腔出血。本病可见于脊背部外伤，引起脊膜撕伤或脊髓内大量出血。此外见于脊髓血管畸形或血管瘤破裂，血液流入脊蛛网膜下腔。据统计见于全部脊髓蛛网膜出血的15%，罕见者为婴儿产伤、血友病、白血病及服用抗凝药物期间发生出血。临床表现常有突发的背痛、颈痛或腹痛，并沿神经根传导。截瘫或四肢瘫痪等脊髓症状发生迅速，往往为暂时性。出血多时可引起头痛、恶心等脑膜刺激征。脑脊液呈血性或黄变。本病应与脑蛛网膜下腔出血相鉴别。脊髓蛛网膜下腔出血有背痛，并伴有脊髓症状或发烧，而脑蛛网膜下腔出血先有头痛等脑膜刺激征，部分患者可有眼底出血，脑及脊髓 MRI 或血管造影可明确血管畸形的存在，可借以区别。治疗上仍应视病因不同而有区别，一般治疗方法除立即卧床外，可采用适量止血剂、脱水剂、促代谢剂等措施。如能明确血管畸形或肿瘤存在部位，可考虑外科手术治疗。

（刘艺鸣）

第五节　脊髓动脉硬化性脊髓病

脊髓动脉硬化远较身体其他部位的动脉硬化少见。如在 200 例脑动脉硬化症的病理诊断中，只有 2 例同时有脊髓动脉硬化性脊髓病。不过近年来对本病已渐重视。本病多伴有全身性动脉硬化和严重的主动脉硬化瘤。脊髓血管分支并无血栓或栓塞，而是脊髓血管呈纤维化。本病多见于 40～90 岁之间，往往以 60～90 岁的患者多见。其临床表现为缓慢进展，同时出现上下运动神经元损害的体征。治疗可采用抗动脉粥样硬化及改善循环药物。

（刘艺鸣）

参考文献

1. 柏华，魏岗之．脊髓出血临床特征．中国神经精神疾病杂志，2000，26:357

2. Cheshire WP, Santos CC, Massey EW, Howard JF. Spinal cord infarction: etiology and outcome. Neurology,

1996, 47:321

3. Henson RA, Parson M. Ischemic lesions in the spinal cord: an illustrated review. QJ Med, 1967, 89:645
4. Sliwa JA, Maclean IC. Ischemic myelopathy: a review of spinal vasculature and related clinical syndromes. Arch Phys Med Rebabil, 1992, 73:365
5. Takese K, Murai H, Furuya H, et al. An adult case of primary antiphosolipid syndrome precurrent anterior spinal artery syndrome. Rinsho Shinkeigaku, 2001, 41:136
6. Bergqvist CAG, et al. Neurology, 1997, 48:1112
7. Hackneky DB, Ford JC, Markowitz RS, et al. Experimental spinal cord injury: MR correlation to intensity of injury. Comput Assist Tomogr, 1994, 18:357
8. Ford JC, Hackney DB, Alsop DC. MRI characterization of dirrusion coefficients in a rat spinal cord injury model. Magn Reson Med, 1994, 31:488

第二十章　中枢神经系统脱髓鞘疾病

第一节　概　　述

这组疾病尚无严格的定义，髓鞘脱失只是一相对概念，因为以髓鞘脱失为惟一病理改变的疾病并不存在。公认的脱髓鞘疾病病理标准为：①神经纤维髓鞘破坏；② 其他神经结构，如轴突、神经细胞和支持组织相对保留；③ 相应区域血管周围急性炎细胞渗出；④ 特征性的病损分布，表现为多发的、散在的小灶病损，或表现为一较大的病灶并以一个或多个中心位于白质或静脉周围；⑤ 相对缺乏华勒氏或继发性的纤维束变性。

本章所列疾病大致符合以上的标准。脱髓鞘疾病的分类是人为的（表 20-1）。如 Schilder 病和坏死出血性白质脑病，在有严重的髓鞘脱失同时也有轴突的破坏。而一些髓鞘脱失特征突出的疾病，因病因明确没有包括在本章内，例如缺氧性脑病、Binswanger 病、亚急性联合变性（SCD）、进行性多灶性白质脑病（PML）、儿童和青少年进行性白质营养不良（如球形体、异染性和肾上腺白质营养不良）等髓鞘形成不良性疾病。其中 SCD 是由于维生素 B_{12}缺乏所致；PML 是免疫缺陷者少突胶质细胞的病毒感染性疾病；髓鞘形成不良性疾病为代谢性缺陷，因而分别被列入营养缺乏、病毒感染、遗传代谢性疾病。明显脱髓鞘性损害伴有结缔组织疾病或仅伴有针对 DNA 或者磷脂的自身抗体的情况，是否应列在本组疾病，还存在争议。这类疾病在中枢神经系统（CNS）的病损可以是多灶性的，在影像学上不能与多发性硬化区别，但进一步观察可发现其病变的性质是不同的。脱髓鞘这一术语具有特别的意义，应在相对严格意义上应用，而不能作为完全性神经纤维变性或白质坏死的同义语。

表 20-1　脱髓鞘疾病的分类

Ⅰ　多发性硬化（播散的或孤立的硬化）

　A. 慢性复发性脑脊髓型

　B. 急性多发性硬化

　C. 视神经脊髓炎

Ⅱ　Schilder 和 Balo 同心圆弥漫性脑硬化

Ⅲ　急性播散性脑脊髓炎

　A. 麻疹、水痘、天花、腮腺炎、风疹、流感和其他病毒感染后

　B. 狂犬疫苗或天花疫苗接种后

Ⅳ　急性和亚急性坏死出血性脑炎

　A. 急性脑病型（Hurst 出血性白质脑炎）

　B. 亚急性坏死型脊髓病

（陆　伟）

第二节 多发性硬化

多发性硬化（multiple sclerosis，MS）作为独立的疾病已有100余年的历史。因其有较高的发病率、慢性病程和青壮年易患而倍受重视。其临床特征为发作性视神经、脊髓和脑部的局灶性障碍。这些神经障碍可有不同程度的缓解、复发。因病变累及的部位和髓鞘脱失灶的范围不同而临床表现多样。总而言之，侵犯中枢神经从而引起复杂的症状和体征是MS的特点。

一、流行病学

MS有明显的流行特点，地域分布有差异，从赤道向南北半球延伸，离赤道越远发病率越高。在赤道区域发病率为＜1/10万；在南美洲和南部欧洲为6～14/10万；加拿大、北欧和北美洲为30～80/100 000。在南半球MS的发病率有递减趋势。亚洲发病率较低，日本为1.4/10万。近年来中国有关本病的报道日渐增多，但发病率尚缺乏精确的统计资料。大样本（5 305例肯定诊断的MS患者配对比较）研究肯定了随纬度增加MS发病危险增高的实事。同时发现所有纬度内黑人MS的发病率较白人低，但两种人种同样都有从南到北的危险梯度，说明除了人种外，环境是MS发病的重要因素。有研究指出，即使从高危地区移民至低危地区，原居住区的高危因素在移民20年后仍有作用。

MS在儿童的发病率很低。在所有MS病例中，发病于10岁以前者占0.3%～0.5%。儿童期后随年龄增长发病的危险性增加。30岁达到高峰，40岁是高发期，之后发病危险性显著下降，60岁以后发病率很低。约2/3的MS患者在20～40岁之间发病，其余的多数发病于20岁以前，少数在晚年发病（50岁以后）。在晚发的患者，早期的症状可能被遗忘或未引起注意（没有神经系统疾病史的患者死后解剖发现有典型的MS损坏）。尸解病理说明MS真实的发病率要比实际报道的高。女性发病较男性高2～3倍，这种性别差别的意义尚不清楚。

诸多因素（外科手术、麻醉、家养宠物接触、牙内银汞合金填充物等）可能与本病发生有关，但缺乏更进一步的证据。

二、病因和发病机制

在最初对MS的描述中将其病因归因为汗腺的抑制。当时对MS的病因有多种猜测。许多早期的理论在现在看来是荒谬的。虽然MS确切的病因尚不肯定，但已明确存在的大量流行病学实事与下列病因学的假说相吻合。

（一）遗传因素

已知MS具有家族倾向性。约有15%的MS患者至少有一位亲属患病，在患者同胞中的复发率最高（5%）。约20%的先证者有至少一位患病亲属，其中患者同胞的危险性最高。

有关遗传学方面的资料主要来自对双胞胎的研究。其中一份最细致的研究报道，在35对单卵双胎证实MS诊断的有12（34%）对，49对双卵双胎中仅有2对（4%）。有两对临床正常的单卵双胎，MRI显示有病灶。在有一个以上成员患病的家族中，未发现一定的

遗传方式。多数情况把某一种疾病在一家族中发病率高视为具有遗传性，但有时可能仅反映同一家族的数个成员，在同样的条件下暴露于某种共同的环境因素。

发现一些组织相关抗原（HLA）在MS患者中多见，这提示遗传因素在MS的致病作用。关系较为密切的是6号染色体上的DR位点。HLA抗原在MS时大量存在（HLA-DR2）以及少见的HLA-DR3、HLA-B7和HLA-A3被认为是MS易感基因的标志。如一个体携带这些抗原之一，其MS的易患率增加3~5倍。这些抗原已被证明与MS的发病有关，但其确切的作用尚了解甚少。

（二）感染因素

流行病学资料揭示了MS与一些环境因素的关系，说明在童年时所遭遇的某些环境因素，在经过数年的潜伏期后，或诱发发病或成为发病的原因。近年来，越来越认为这一环境因素是一种感染，推测是病毒感染。大量的间接事实支持这一观点。已证明，MS患者针对病毒感染体产生了体液和细胞介导的免疫改变。然而，尽管付出了大量的努力，至今尚未从MS患者组织中分离出任何病毒（包括各种人类T淋巴细胞逆转录病毒），也没有令人满意的病毒感染MS动物实验模型。但是，逆转录病毒引起典型的热带痉挛性截瘫以及成功地用一种能够表达与碱性髓鞘蛋白结合的T-细胞受体的转基因鼠制成脱髓鞘疾病实验模型的事实，使人们将病毒感染作为MS的病因学研究不断推向深入。

（三）免疫因素

如果病毒感染确是MS最初的致病原因，那么一些继发因素在后期的生活中一定发挥某种作用以激活神经系统病变或引起恶化。最流行的观点认为这种继发机制是以攻击髓鞘的某些成份、严重时破坏包括轴突在内的所有神经纤维组织为特点自身免疫反应。有数种理论支持这一观点。例如，发现MS病损与播散性脑脊髓炎病损特点大致雷同，而后者几乎肯定是迟发性过敏性自身免疫疾病（见下文）；已在MS患者血清和脑脊液中发现针对髓鞘蛋白，如碱性髓鞘蛋白（MBP）的特异抗体。这些抗体在T细胞参与下，作用于MBP和其他完整的髓鞘磷脂蛋白；这些抗体活性随疾病活动而增加。另外，MBP与腮腺炎病毒抗体有交叉作用。易感人群的病毒感染是MS最初过程，这一学说比慢病毒持续存在的理论更有说服力。

体液和细胞因子如何导致MS斑块还不清楚。体液免疫参与的证据是在大多数患者CSF中存在寡克隆免疫球蛋白，后者是脑脊液中B-淋巴细胞的产物。将MS患者（和正常人对照）的血清加入新出生小白鼠神经组织培养物中，在补体的参与下，可以破坏培养神经组织的髓鞘磷脂，能够抑制髓鞘的再生和阻断轴突的传导。有些报道90%的MS患者血清中有抗少突胶质细胞抗体，但也有一些人报道的该抗体阳性率很低。

至于细胞因子，近年来的研究主要集中在T-淋巴细胞的病理作用上。T-细胞即可作为体液免疫反应的增强因子（辅助T细胞），又可作为抑制因子，抑制B淋巴细胞产生免疫球蛋白。在MS斑及周围的小静脉（血管周围袖套）可见大量辅助T淋巴细胞（CD4+）。已经证明T淋巴细胞受体可识别巨噬细胞和星形细胞表面Ⅱ类分子（主要有组织相容性复合物或MHC）和抗原的结合物。这种相互作用可使T细胞增殖，激活细胞免疫连锁反应，包括激活B细胞、巨噬细胞和分泌杀伤因子（其一是β-干扰素，另一个是r-干扰素）。这些细胞免疫反应伴随血脑屏障的破坏，如果反应足够强，可破坏少突胶质细胞和髓鞘。这些发现强烈支持T细胞介导的自身免疫炎性反应是MS病理基础，也是持

久性炎症存在的机制。最初认为，血液中抑制T淋巴细胞的降低造成的临床的复发，后来证明两者有一致性。然而，T细胞降低，无论是辅助还是抑制T淋巴细胞，或者增加辅助/抑制的比例，好像都与MS患者临床加剧有关。

Johnson提出病毒感染所致的神经系统自身免疫反应与CNS细胞异常表达自身抗原有关。他发现几种不同的病毒（麻疹、风疹、水痘）能够导致T细胞针对碱性髓磷脂蛋白的自身免疫反应。这意味着T细胞识别病毒和髓鞘上可识别的结构。一旦在儿童期这一自身免疫反应被某种病毒所触发，以后可被任何一种常见的病毒再激活，这在较高的南北纬度区域更显著。这种分子的相似性（病毒与CNS髓鞘或少突胶质细胞具有同样的抗原）是数种疾病的发病机制，像风湿热和格林巴利综合征，在理论上倍受重视。

总之，造成MS产生的免疫机制还没有彻底弄清，最重要的是尚没有一种自身免疫抗原被识别。对一些基础的问题如炎性细胞活动（某种辅助T细胞和抑制T细胞）如何造成病损的确切机制、是否少突胶质细胞本身或它的突触是最初的免疫靶点，目前尚无答案。

三、病理改变

脑外观一般是正常的，但脊髓的表面可呈现不均匀。脑和脊髓切面显现大量散在、轻度下陷、因髓鞘脱失而呈粉红色的白质病灶。病灶大小从1毫米到数厘米不等；这些病灶基本位于脑和脊髓的白质，不超过脊神经和脑神经根的进入区。因其具有明显的轮廓，法国病理学家称之为硬化斑。

病损的分布有一定的规律，病变多位于脑室周围，特别是在脑室周围的室管膜下静脉走行处（主要靠近脑室体部和侧脑室角部）。其他易受侵犯的结构为视神经和视交叉（但很少影响视束）、脊髓的软膜静脉与白质相邻处。病损任意地分布于脑干、脊髓和小脑臂而不偏重于某一种纤维。在脑皮质、中央核团和脊髓结构，病变破坏髓鞘但神经细胞则相对保留完好。

病灶组织学的表现形式取决于病变产生的时间。相对新的病灶由许多位于静脉周围的灶性脱髓鞘区融合而成，病灶区髓鞘部分或全部破坏或脱失，而轴突相对保留。有不同程度的少突胶质细胞变性，胶质细胞反应（星形细胞）和血管周围、外膜旁单核细胞和淋巴细胞渗出。后期，大量的小胶质吞噬细胞（巨噬细胞）浸润，病灶内以及周围的星形细胞体积增大、数量增加。另一方面，陈旧的病灶则由密集增厚的纤维胶质斑块组成，血管周围偶尔可见淋巴和巨噬细胞；这时轴突仍相对保留完好。轴突的保留防止了华勒氏变性。未受损的轴突可产生部分髓鞘再生，这是造成影像学上脱髓鞘斑“阴影修补”的组织学原因。在整个临床过程中可见形状、大小以及组织学改变新旧不同的各级病灶。

四、髓鞘脱失的生理作用

髓鞘脱失主要的生理影响是阻止从一个郎飞结向下一个郎飞结跳跃式的电传导。电传导障碍是中枢和周围神经脱髓鞘疾病所致大多数功能异常的本质。如果是在几天内恢复的急性脱髓鞘的过程，这时的神经纤维的传导阻滞显然是生理性的，而非病理性的。在如此短的时间内，恢复不可能是髓鞘再生，这时的恢复可能是由于水肿的消失和病灶周围炎症的改善。髓鞘再生如上文所述是肯定性的。但这是一个缓慢的过程，最多是部分性的，对

CNS的功能影响不清。很多MRI示为髓鞘脱失的区域，临床并无相应的症状；同样诱发电位发现电生理异常，临床也可无相应的表现。这或许是因斑块区髓鞘再生维持了临床功能，或是处在急性期病损表现为水肿而并非髓鞘脱失。

另一MS特点是温度诱发，通过热或是锻炼可诱发一侧视力模糊（Unhoff现象）、奇痒和肢体无力等症状。实验已证明失髓鞘的神经纤维的传导对温度的升高极为敏感，仅提高0.5℃可阻断某些纤维的传递。如果已存在视神经炎损伤，提高温度即使没有Unhoff现象也可表现为视诱发电位延长。同样的，过度换气可减慢视诱发反应的传导，这种情况很少被患者察觉。髓鞘脱失和髓鞘再生区对细微代谢及环境变化的极度敏感，这也解释一些患者MS发病迅速，明显缓解和复发而没有CNS炎症变化的证据的原因。吸烟、虚弱和环境温度能短暂恶化神经功能的情况很易与疾病的复发混淆。

五、临床表现

临床表现包括：运动无力、下肢轻瘫、感觉异常、视力障碍、复视、眼球震颤、构音障碍、意向性震颤、共济失调、膀胱功能障碍和情感反应改变。在发病或病程的早期，因症状和体征仅局限于神经系统某部，常不能做出诊断。后来，随疾病的复发和在脑脊髓轴上的广泛播散，诊断可准确到接近100%。从未引起注意的轻微初发症状到发展至特征性MS的症状和体征，可能间隔一很长的潜伏期（1年～10年），因而诊断常被延误。在大多数患者，初发症状可部分或完全恢复。之后，经过一不同的间期，同样的症状、体征复发或出现新的症状、体征，后者意味着更多的神经系统部位受损。约半数患者呈间断性进展病程；有的患者，特别是40岁以上者可呈持续进展性。

在神经系统症状发病前数周或数月常有虚弱、乏力、体重减轻、肌肉和关节的隐痛等表现。也不像一般认为的那样，MS的神经障碍常呈急性或卒中样发病。McAlpine等分析了219例患者的发病形式，发现约20%患者的神经系统症状在数分钟达高峰；20%左右数小时内达高峰；约30%的病例症状发展缓慢超过一天或数天；另有20%病例更为缓慢，可达数周或数月；剩余的10%患者为隐袭发病，缓慢、进行性或间歇性进展，病程超过数月或数年。MS的炎性过程只影响CNS，其他器官不受侵犯。

（一）早期症状和体征

约半数的患者初发症状为一个或多个肢体的无力或麻木，有时二者兼有之。常伴有四肢的奇痒和躯体或肢体的异样感，这可能是脊髓后角受影响所致。临床症状多样，可从拖步、一侧或双下肢活动不灵到痉挛或共济失调性下肢瘫痪等不同程度的运动障碍。腱反射一般保留，后期反射活跃伴伸性跖反射，或有腹壁反射消失和不同程度的深、浅反射缺失。应该注意，表现为一侧下肢症状的MS者常有双侧体征；主诉一侧下肢无力、共济失调、麻木、痒感的患者常有双侧Babinski征和其他双侧皮质脊髓束及后索病变的证据。被动屈颈可诱发痒感或向肩背放射的电击感，少数可放射至臀部，这种现象称之为Lhermitte征。Lhermitte征更准确地讲是一症状而并非体征，最早来自Babinski对一颈髓外伤患者的描述。Lhermitte的贡献在于发现了MS患者常有此征。产生的机制是因失髓鞘的后索对牵拉和压力敏感性增高。

下背部钝疼也是常见主诉，这一症状与MS病损的关系不清楚。难以定位的针刺样、烧灼样疼痛或局限于某一部位放射性撕裂样疼痛不少见，与脱髓鞘灶累及神经根进入区域

有关，是 MS 代表性症状，已确诊的患者也可随时出现。

视神经脊髓炎和横断性脊髓炎两个特殊综合征，是 MS 最典型的发病模式，也是建立 MS 诊断的特异性依据。当然，以上综合征，本身也可以是一独立的疾病，在一段时间内 MS 的诊断只能是假设的。

1. 视神经炎　约有 25%的 MS 患者（在儿童比例更大）球后或视神经炎是首发症状。其特点为急性发展，在数小时或数天内单眼部分或全部失明。部分患者在视力丧失前 1～2 天有眶周疼痛，疼痛可因眼球运动或触压眼球而加剧。少数患者视力减退在数月内进行性发展，类似压迫性病变或视神经固有肿瘤的表现。常发现黄斑区暗点和盲点（偏心）。也常见其他范围不同的视野缺陷，甚至可为偏盲、同象限性盲。有些病例同时或几天或几周内双侧视神经受累。有 1/8 的患者将重发。约有一半患者有视乳头肿胀、水肿（乳头炎）。视乳头炎出现与否取决于脱髓鞘病损距视乳头的距离。视乳头炎和因颅内压增高所致的视乳头水肿不同，前者常表现为严重而突发的视力丧失。视神经实事上是大脑传导束的一部分。视神经受累符合 MS 仅侵犯 CNS 的原则。

约 1/3 的视神经炎患者完全恢复，剩余的大部分即使有严重的视力减退和视神经盘苍白也可有明显的改善。色觉障碍常持续存在。视力改善一般在发病后 2 周，或在经皮质激素治疗后不久。一旦神经功能开始改善，在数月内可持续好转。

1/2 或更多的单纯视神经炎患者最终发生 MS 其他的症状和体征。如果首次视神经炎发作于儿童期，发展为 MS 的危险性最低（提示一些在儿童期发病的疾病类型不同）。Rizzo 和 Lessel 在一项前瞻性调查中发现，74%女性患者和 34%的男性患者在视力丧失发病 15 年后发展为 MS。观察时间越长、检查越细致发现最终发展成为 MS 的比例越高。多数在首次发作的 5 年内出现其他症状。实际上，很多临床为单纯视神经炎的患者，MRI 发现大脑白质有 MS 病灶，说明无症状播散性病损已存在。

是否不伴随其他脱髓鞘证据的单纯性视神经炎是一种局限型的 MS 或者是另一种疾病过程尚有争论。常见的视神经炎的病理基础是脱髓鞘性改变。血管炎损伤或由于肿瘤、囊虫对视神经的压迫很少引起中心或偏心盲点。

2. 急性横贯性脊髓炎　是常见的一种脊髓受累的急性炎性脱髓鞘病变，无论是单一急性病程还是慢性（多发）病程类型，在多数情况下被视为 MS 的一种表现形式。从这一意义上讲脊髓病损与视神经炎是等义的。用横贯来形容脊髓炎是不准确的，意指脊髓横断面的结构都受累及，一般在垂直轴上影响范围较短。但多数情况脊髓的症状是不对称、不完全的。

该病的临床特点是快速出现下肢瘫痪、躯干感觉平面、括约肌功能障碍和锥体束征。CSF 呈中度淋巴细胞增高和蛋白升高，但在疾病的初期阶段脑脊液可为正常。1/3 的患者在发病前数周内有感染性疾病史，这种情况多为感染后所致单相脱髓鞘性病变。不到一半的患者在脊髓发病的同时有其他神经系统无症性病灶，或者 5 年内发现弥散的临床症状。因此，急性横贯性脊髓炎较视神经炎与 MS 相关性为小。另一种观点认为，大多数横贯性脊髓炎会发展为 MS，只有长期的随访才能发现这一关系。

同一部位复发性脊髓炎，经细致的 MRI 检查未发现有其他部位脱髓鞘病灶的患者引起人们的注意。部分病例甚至在脑脊液中出现寡克隆带。此种情况临床不少见。多数人同意，这是一种局限性、复发性的脊髓型 MS。值得一提的是，单纯的复发性脊髓炎偶尔伴

有红斑性狼疮，合并有结缔组织病、抗磷脂抗体综合征或有其他自身抗体的存在。同样，视神经炎也有仅局限于视神经的多次复发。

3. 多发性硬化的其他发病方式　其他 MS 的始发症状按出现的频率依次为：行走不稳、脑干症状（复视、眩晕、呕吐）和排尿紊乱。偏瘫、三叉神经痛或其他疼痛综合征、面瘫、失聪和癫痫性发作等见于少部分病例。另一发病形式为少见的慢性进行性颈髓病伴有肌无力和共济失调综合征，主要见于老年女性病例，与颈椎病难以鉴别。上述症状同时出现也很常见。

（1）眼球震颤和共济失调伴有或不伴有肢体肌无力、痉挛　是 MS 较常见的一组综合征，反映小脑和皮质脊髓束受累。眼球震颤、吟诗样语言和意向性震颤的组合称为夏道克（Charcot 's）三联症，但这组症状常见于疾病的晚期，多数神经病学者认为该三联症并非是 MS 常见的代表形式。在 MS 病例可观察到最为严重的小脑共济失调，此时稍微试图运动躯体或肢体，即导致强烈的、不可控制的共济失调性震颤。其相应的病灶可能位于中脑被盖部，病损累及齿状核红核丘脑束和相邻的结构。因为脊髓后索或脑干的内侧丘系也可受累，小脑性共济失调可与感觉性共济失调共存。许多这种病例最终脊髓的体征会变的突出；另一些则以小脑体征为明显。

（2）复视　是另一常见的主诉。多是由于内侧纵索受累，引起核间性眼球运动麻痹。核间性眼球运动麻痹的特点为一侧在试图侧视时内直肌麻痹，伴有对侧外展侧眼球粗大震颤。在 MS，这种改变常是双侧性的。同理，青壮年出现双侧核间性眼球运动麻痹应考虑诊断 MS。偶尔可出现一个方向的核间性眼球运动麻痹同时有另一方面的水平性凝视麻痹（一个半综合征）。也可有其他的凝视麻痹或某一单一眼肌麻痹（因第Ⅲ或第Ⅵ脑神经髓内病变）。

（3）面部感觉缺失或三叉神经痛　青壮年出现一过性面部感觉缺失或三叉神经痛提示 MS，这是第Ⅴ脑神经髓内纤维受到影响的结果。最严重的类型可出现以上所有提到的脑干症状或其中部分症状，结合有四肢瘫痪、假性球麻痹和小脑性共济失调。

（4）膀胱功能失常　包括尿潴留、尿急、尿频和尿失禁等一般发生在脊髓受累时。男性常伴有阳痿，该症状除非特别询问，一般不会主动报告。

（5）急性发作性神经功能障碍　持续几分钟或几小时、有时一天内反复多次发作的急性发作性神经功能障碍，虽不是很常见，但可是 MS 典型的特征。通常这种发作出现在病情的复发期和缓解期，偶可作为首发症状。临床发作症状多样，但具体到某一个体发作症状好像是墨守成规的。最常见的突发性神经功能障碍包括构音障碍和共济失调、肢体阵发性疼痛和感觉缺失、过电感、阵发性奇痒、强直性痛性痉挛、手腕肘痉挛性屈曲（肌张力障碍）伴下肢伸直。这些发作性症状常因感觉刺激和过度呼吸诱发。引起这些发作现象的原因不清。有人认为是病灶中相邻脱髓鞘轴突间横向接触（横向对话）的结果。卡马西平常可有效地控制发作。这些短暂性症状出现突然，在几天、几周或更长时间内频繁发生，之后又可完全缓解，展现了一次短暂性复发或恶化。

（6）异常严重、短暂的疲劳　是 MS 另一个奇特的症状，多发生在发热或有其他疾病活动时。

（二）疾病确立阶段的症状和体征

一旦 MS 的诊断成立，可发现数个临床综合征规律地出现。约 1/2 的患者为混合或全

身型，临床表现为视神经、脑干、小脑和脊髓受损的症状和体征；另30%～40%的患者显示为不同程度痉挛性共济失调和四肢末端深感觉障碍，基本符合脊髓型MS。非对称性痉挛性下肢瘫痪是进展型MS最常见的表现形式。小脑或脑桥延髓小脑型和全盲型各占5%。因此，混合型和脊髓型约占临床病例的80%。

MS患者常表现有精神异常，部分病例表现为欣快。更多的病例表现为抑郁、易激惹和脾气暴躁。其他精神紊乱如保留记忆力丧失、全面性痴呆或精神混乱状态可有一定规律地发生于疾病的后期。MS的认知障碍较符合前面所述的"皮层下痴呆"。有严重意志缺失的额叶综合征是晚期MS常见特征。2%～3%的MS患者在其病程的某一时期有一次或反复的痫性发作，这是由大脑皮质或临近皮质的病症引起。

（三）其他变异型MS

几种变异型MS值得进一步讨论。包括急性MS、视神经脊髓炎和MS合并多发性周围神经病。

1．急性多发性硬化　罕见的恶性型MS，表现为在几周内大脑、脑干、脊髓联合受累导致患者呈木僵、昏迷或去大脑状态，有明显脑神经和皮质脊髓束异常，症状进行性发展可在几周或数月内死亡。尸解发现肉眼可见的典型急性MS斑。惟一与一般型MS不同的是多数硬化斑的新旧一致，许多静脉周围髓鞘脱失区融合明显。通常CSF细胞反应活跃（细胞数增加）。

2．视神经脊髓炎　视神经脊髓炎主要特征为急性或亚急性的单眼或双眼全盲，发病前或随后几天或数周内伴有横贯性或上升性脊髓炎。在视神经脊髓炎病例中，脊髓的损伤有时是坏死性的而非脱髓鞘型，最终导致空腔形成，因而，其临床影响比髓鞘脱失性更为持久。患者多数为儿童，许多病例仅为一次病理过程。

在任何年龄组中典型的视神经脊髓炎病例都较为常见，将其在临床上完全独立出来不太合适。很多视神经脊髓炎患者，经进一步临床发展证明或经尸解证实为慢性复发性MS。因此，很多人认为视神经脊髓炎是MS的一种形式。其他类型脱髓鞘疾病，如急性播散性脑脊髓炎，急性MS和急性坏死出血性白质脑病，偶尔可有相同的临床表现形式。

3．多发性硬化并发周围神经病　MS的患者可同时伴有多发性周围神经病或各种各样的单神经病。这种关系带来一些推测和矛盾。这种结合的偶发性提示MS和周围神经病发生的可能是巧合，但又难以解释后者为什么是一种非常具有特征的周围神经病。中枢和周围神经都可发生自身免疫性脱髓鞘改变，发生在后者导致慢性、炎性多发性周围神经病。当然，根性和周围神经性运动和/或感觉症状也可因累及脊髓脊髓神经根进入区或脊髓腹侧白质内穿出纤维。在MS的后期有患维生素缺乏性周围神经病的可能。

（四）特殊检查

1．脑脊液　约1/3的MS患者，特别是急性发病、恶化型的病例，脑脊液常有轻度到中度的单核细胞增多（通常少于50×10^6/L）。在进展型视神经脊髓炎患者和某些脑干脱髓鞘疾患，细胞总数可达100×10^6/L。在急性高峰病情下，细胞比例可以多核白细胞为主。细胞数增减反映疾病的活动性。其他实验室检查（除碱性髓鞘蛋白，见下文）不能反应疾病的活动性。

约40%的患者，CSF中的总蛋白含量升高。蛋白增多是轻度的，蛋白的浓度超过100mg/dl在MS很少见。更为重要的是在2/3的患者γ－球蛋白（主要为IgG）的比例增加

(超过总蛋白的12%)。另一种诊断是通过测定血清和脑脊液中白蛋白和γ-球蛋白的比值监测IgG指数，IgE指数由以下公式得到：CSFIg÷血清Ig/CSF白蛋白÷血清白蛋白。比值大于1.7为可能性MS。已经证明MS患者CSF中γ-球蛋白是在CNS合成的，在琼脂电泳中被分离有异常泳带，称为寡克隆带（IgG）。这种寡克隆带也可见于梅毒和亚急性硬化全脑炎患者的CSF。CSF出现的寡克隆带不会在血液中出现，这对早期诊断非典型MS具有特殊的意义。具有寡克隆带的首次发作的MS可预测为慢性复发性MS。很多患者在急性期CSF中含有高浓度的髓鞘碱性蛋白（MBP）；在慢性进展期MBP含量较低或正常；在疾病的缓解期MBP含量正常。其他破坏髓鞘的病损（如梗塞）也可增加MBP的水平。因此，这一测定指标对诊断无特异性。

将细胞数、总蛋白、γ-球蛋白和寡克隆带都考虑在内，大多数患者会发现脑脊液异常。目前，测定CSF中作为总蛋白一个组份的γ-球蛋白和寡克隆带是MS最可靠得化学检测方法。

2．电生理检查　当临床资料提示CNS仅有一个病灶时，数种生理性和放射性检查可能显示无症状性病灶的存在，这种情况常见于疾病的早期或脊髓型MS。这些检查包括视、听和躯体感觉诱发反应；电眼图；瞬目反射改变；视成像的闪光融合变化。据报道MS患者中50%～90%的患者有一项或多项以上检查异常。视诱发的异常率在确诊的MS患者中为80%，在可能或可疑MS中占60%；躯体诱发的异常率在两组病例中分别为69%和51%；脑干听诱发异常率（一般波间潜伏期延长或波5峰值降低）分别为47%和20%。

3．影像学检查　MRI比CT更为敏感地显示大脑、脑干、视神经和脊髓的无症状性多发性硬化斑。80% MS病例有多发性病灶。应该指出脑室周围信号增强可见于多种病理过程，甚至见于正常人，特别是老龄人。在后者，脑室周围的改变较MS时程度较轻、边界较平滑。散在的大脑多发性硬化病灶并无特异的MRI表现。在T_2加权像可见数个非对称性、边界清楚、紧靠脑室表面的病灶，通常提示MS。于纤维走行相应、放射状分布的脱髓鞘性改变特别支持诊断。有些病灶在急性期可通过双倍或三倍正常量的gadolinium显示强化。连续的MRI检查可显示疾病的发展。

如前所述，诱发电位、CSF中寡克隆带和MRI的普遍应用扩大了MS的诊断标准。这些检查常能发现临床检查无法察觉的多发性硬化斑的存在。诊断MS要有“时间和空间的多发性”证据的要求，经历了时间的考验，至今仍然有效。但不同的是，这些证据不再仅指纯临床发现，也包括某些实验室发现。应指出的是没有一项实验室检查，包括MRI、血脑屏障的改变、免疫球蛋白合成和CSF表MBP改变可以单独视为MS可信的指标。

六、临床过程和预后

病情的缓解和复发是MS最重要的临床特点。部分患者在首次发作后会有一完全的临床缓解期；或者，少数患者表现为一系列的复发恶化，每一次复发都有完全缓解。这种复发恶化程度可很严重以致于引起四肢瘫痪和假性球麻痹。首发症状出现和第一次复发的间期差别很大，据McAlpine报道30%为1年，20%在2年内，另有20%在5～9年内，还有10%在10～30年内复发。在如此长的潜伏期内，病理过程仍保留潜在活性。

随时间延长，患者逐渐进入一个慢性、稳定或波动性神经功能衰退期。这是因为病灶

数目不断累积的结果。然而，约 10% 的病例的临床过程从开始就为非均匀进展性，这种情况多表现为痉挛性截瘫，属脊髓型 MS，是常见的不明原因脊髓病的代表。

已明确影响病程的因素不多。与一般的观念相反，妊娠对 MS 无恶性影响。实际上，妊娠可带来意想不到的临床稳定，甚至改善。这可能与 MS 是一种自身免疫性疾病有关。已确诊的患者妊娠后平均复发率随妊娠时间的延长而降低。然而，在产后的头几个月内恶化的危险性增加，较非妊娠期高两倍。

本病的病程差别很大。少数患者在发病后数月或数年内死亡。但平均病程超过 30 年。

七、诊断与鉴别诊断

普通型的 MS 具有缓解、复发的病程和弥漫性 CNS 病损的证据，因而诊断很少有疑问。多年来指导临床诊断 MS 的原则是：必须具有缓解、复发的病史和具有两处以上 CNS 损伤的证据。各种辅助检查手段，如诱发电位、MRI 能够发现无临床证据的病灶，可作为临床辅助诊断。MS 诊断最为困难的是那些缺乏规范的临床诊断标准的病例。如开始即为急性发作和隐匿性发病，慢性、持续发展的病例。如前文所述，MS 最初发病可以酷似急性迷路性眩晕或面部痛性痉挛。对这些患者详细的神经系统检查常会发现脑干病损的体征，这种情况下作 CSF 检查特别有帮助，相继累及传导束和脑神经亚急性发展的、广泛的脑干脱髓鞘可能与脑桥胶质瘤混淆。MR 扫描及病程转归可进行鉴别。作为规律，MS 的脑干症状可完全缓解或显著恢复。MS 常和下列疾病鉴别：

1. 播散性脑脊髓炎（见下文） 是一种广泛散在性病损的急性疾病，具有自限性，多为单一病程（单相）。另外，该病常有发热、木僵和昏迷，而这些特征在 MS 很少见。

2. 系统性红斑狼疮和其他少见的自身免疫性疾病（混和性结缔组织病，干燥综合征，硬皮征，原发性胆汁性肝硬化） 在 CNS 白质可有多个病灶。这些疾病的 CNS 损伤与潜在的免疫性疾病的活动性或诸如针对自身 DNA 或磷脂的自身抗体的水平相平行。多先有或合并有其他系统性损害，但也有脱髓鞘或大脑半球的病损先于其他系统器官的例子。5% ~ 10% 的 MS 患者携带抗核或抗双链 DNA 抗体而没有狼疮或其他系统损害的表现。另外，有人指出 MS 患者亲属中各种自身免疫性疾病的患病率比预期率高。说明 MS 与自身免疫性疾病之间有一种尚未证明的联系。红斑性狼疮在 MRI 上的病灶很象硬化斑，视神经和髓鞘都可受累，甚至可反复地连续发作，很像 MS，但病理为小血管炎或栓死而致的小区域梗死性坏死，而非脱髓鞘炎性，个别也可见炎性脱髓鞘性病灶而无血管性改变。目前认为还是将上述类似 MS 情况看作红斑性狼疮或相关疾病的特异表现为好。

3. 白塞氏病 以再发性红膜睫状体炎、脑膜炎、黏膜及生殖器溃疡；关节、肾、肺部症状以及大脑多发性病灶为鉴别特征。

4. 脊髓压迫征 单纯的脊髓型 MS 常伴有不同程度的后索受累。进行性痉挛性轻截瘫的单纯脊髓型 MS 的诊断特别困难。前面已经提到，脊髓型 MS 特别倾向于影响老年女性，这种情况应仔细排除因肿瘤或颈椎关节病变而致的脊髓压迫征。在病程某段时间出现根性疼痛常是脊髓压迫征的表现，在 MS 则少见。颈部疼痛、活动受限和因神经根受累引起的严重肌肉萎缩可见于脊椎关节病变而 MS 很少有以上症状。作为一般规律，在脱髓鞘性脊髓病的早期可见腹部反射消失，男性出现阳痿和膀胱功能障碍，而在颈椎关节增生的

病例上述症状则出现在晚期，或者根本不出现。CSF 蛋白含量在脊髓压迫征可显著升高。但无其他 MS 特异性蛋白的异常。最有价值的鉴别方法是 MRI 和 CT 脊髓显影术，任何神经系统体征仅限于脊髓的进行性痉挛性轻截瘫，都应进行脊髓显影。

5．颅底凹陷症和扁平颅底 这种患者短颈，放射检查可确定诊断。因颅底骨发育畸形以及颅骨孔、脑桥小脑角、斜坡和其他颅后窝肿瘤等引起的神经综合征也可被误诊为 MS。在上述情况，一个孤立而部位特别的病灶可引起脑干、小脑、后组脑神经和上颈髓的神经症状和体征，而易被认为是一播散性病损。如患者所有的症状和体征可以用神经轴某一区域的一个病灶解释，就不应诊断 MS，是临床应遵循的规则。

6．遗传性共济失调 偶尔 MS 可与遗传性共济失调相混淆。后者常有家族史及其相关的遗传特性，呈隐匿性发病、慢性持续进展，具有对称性和特异临床方式。腹壁反射和括约肌功能完好、弓型足、脊柱后侧凸、心脏病是支持遗传性疾病的一些常见特征。

八、治 疗

近年来的治疗实验大多基于抗炎和免疫抑制药物。临床对照研究证明只有促肾上腺皮质激素（ACTH）、甲基强的松龙、强的松、环磷酰胺和 β－干扰素对改善临床和 MRI 病损作用良好。在抗炎因子的干预下，患者从每次发作中恢复的速度加快。但在急性恶性型 MS，大部分患者抗炎治疗是无效的；少数患者疗效仅能维持一个月余。尚不能证明类固醇激素能缩短整个病程或者能够预防复发，所以对其长期的疗效难以定论。

（一）皮质激素

关于皮质激素的应用剂量，首次大剂量是至关重要的。静脉给予大剂量甲基强的松龙（500mg/日，3～5 天），后口服较大剂量强的松能有效的缓和急性或亚急性 MS 以及视神经炎，能够缩短其病程。如不能静脉用甲基强的松龙，可用口服强的松代替，从 60～80mg/日开始，这样可避免住院治疗。对于严重的发作，特别是脊髓炎对大剂量静脉用药反应更快。

Beck 等在视神经炎临床治疗实验报告中告诫：在急性视神经炎的治疗中避免用口服强的松。这项 457 例视神经炎随机、对照性研究发现静脉给予甲基强的松龙后跟随口服强的松，虽在第 6 个月与安慰剂组比较差别不大，但的确加快了视力的恢复。然而，单独口服强的松治疗，视神经炎再发的危险性增高。对鞘内注射强的松龙的疗效争论很大，一般不推荐这种治疗方法。

提倡将皮质激素的治疗限制在 3 周内，如果症状反复，延长减量过程。这种短期皮质激素治疗副作用较少，但仍有部分患者可出现失眠，个别可出现抑郁或躁狂症状。疗程达数周以上的患者，易出现高血压、高血糖和糖尿病失控、骨质疏松、髋关节无菌性坏死、白内障和少见的消化道出血、活动性结核。适当补钾是必要的。作者认为类固醇激素隔日疗法益处不大，而短期每日一次大剂量冲击疗法能使部分患者免于复发，这样对激素的耐受性也比长期口服用药好。

（二）免疫调节剂

曾试用过多种免疫调节剂，仅少数药物如硫唑嘌呤和环磷酰胺有效，另外对一小部分患者给予全身淋巴放射治疗似乎能改善部分病情。这些治疗方法能改善临床症状支持 MS 的 CNS 损伤的机制是自身免疫过程的学说。然而，长期免疫抑制剂应用的危险性，如癌

变大大限制了这类药物的广泛应用。在英国和荷兰硫唑嘌呤治疗多发性硬化的详细试验研究说明该药对MS无显著疗效。据一MS研究小组报道，在疾病的慢性、进展期，经过2年强的松和环磷酰胺治疗能够延迟病情的恶化，他们也同时指出应注意这种治疗给患者带来的负担和潜在的毒性作用。至少有一项双盲、安慰-对照研究结果显示环磷酰胺没有任何疗效。

有两种新的治疗方法有希望改变MS的自然病程。初期临床试验表明，皮下注射β-干扰素能降低MS复发的频率和严重程度，减少了MS病灶数目。有证据说明β-干扰素能降低大脑半球脱髓鞘改变。该药能否阻遏神经功能障碍的进展有待进一步验证。然而，临床疗效并不令人振奋。Bornstein等也报道了MBP多聚体和复合多聚体I（Cop I）对复发缓解型MS有效。这种药物尚待FAD批准。对新近通过口服牛髓鞘使髓鞘脱敏的试验尚未得出结论。

（三）其他

对于低脂、无谷蛋白饮食或者补充亚麻油脂对MS是否有治疗价值缺乏可靠的对照性研究。合成多肽和高压氧治疗的意义还不明确。血浆置换疗法可能对暴发性的急性患者有作用，但尚缺乏严格的试验，对慢性的病例则效果不佳。

（四）一般治疗

一般措施包括保证适当的卧床休息时间、避免过度疲劳和减少感染，争取从首发或病情恶化中最大程度的恢复。利用可能的康复措施（如拉带、轮椅、滑道、电梯等）尽量拖后疾病的卧床时间。精心护理、利用变换压力床垫、硅胶垫和其他特殊设备预防卧床期褥疮的发生。疲劳是MS患者常见的主诉，特别在急性发作期，金刚烷胺（100mg早、晚各一次）或pemoline（晨一次口服20～75mg）可缓解疲劳症状。

膀胱功能障碍是治疗中较难以处理的问题。其中主要的症状是尿潴留，bethanechol chloride对此可能有帮助。在尿潴留时，为避免感染应监测残余尿量，残余尿量不能超过100ml。另一个常见的问题是尿急、尿频（膀胱痉挛）。溴化西胺太林（普鲁苯辛）或oxy-butynin（Ditropan）能松弛逼尿肌可缓解这一症状，这类药物最好间断应用。间歇性导尿对具有严重膀胱功能障碍，特别是尿潴留者是非常必要的。患者可学会自己导尿，从而减少保留尿管所带来的感染危险。严重便秘时，最好进行灌肠。直肠规律性训练对保持大便通畅有帮助。

对严重的痉挛性截瘫和下肢痛性屈曲痉挛患者，以及其他一些痉挛状态，通过置留管或埋藏泵鞘内注射baclofen有一定的疗效。轻度痉挛者可口服baclofen 。以上方法无效时，背部脊神经根切断术、脊髓切断术、闭孔神经压榨术等外科方法可使症状长期缓解。

对下肢轻微运动诱发的非常严重、致残性震颤可行丘脑腹外侧切除术。卡马西平、氯硝安定对此症状也有一定的作用。

医生的理解和同情对于MS患者的治疗是至关重要的。应向患者说明在日常生活、婚姻、妊娠、药物应用、预防接种等方面的应注意的问题，在肯定诊断以前，不要告诉患者“多发性硬化”的可能诊断。一旦诊断成立，则应给患者一种平衡的解释，应强调疾病乐观的方面。

（陆　伟）

临床病理讨论

病历摘要 男性，43岁，于1992年2月4日晚饮酒后呕吐，次晨发现语言欠清晰，右上下肢无力，但仍能勉强行走，2月7日感翻身、穿衣及起床费力，右侧肢体麻木急症住院。入院检查：嗜睡、语言欠流利，双眼球垂直性眼球震颤，伸舌偏右，右上肢肌力Ⅲ级，右下肢Ⅱ级，右侧肌张力增高，右腱反射亢进，右巴氏征（+）。次日体温升至39℃，呼吸困难，双肺可闻痰鸣音，心音低钝，颅脑CT示左侧放射冠有一点状低密度灶。脑脊液压力15mmH_2O，无色透明，常规检查无异常。血沉37mm/h。经用激素等治疗，体温逐渐降至正常。2月19日查体：右侧中枢性面瘫，伸舌偏右，右上肢肌力Ⅲ级，右下肢Ⅳ级，右巴氏征（+）。2月22日诉头晕、偶感视物旋转，吞咽呛咳。查体：语言带鼻音，双眼向外侧视时可见水平性眼球震颤，双侧咽反射减弱，左侧指鼻及跟膝胫试验欠稳准。2月24日复查颅脑CT未见异常。2月28日头晕及吞咽呛咳现象好转，并能下床行走。3月18日（病后45天）诉全身麻木，胸腹部有束带样感，行走时足底如踏棉花。3月21日体感诱发电位检查示双侧上下肢中枢传导时间（T_{12}以上）不能测出，左侧皮层波分化欠佳。视觉及听觉诱发电位检查未见异常。遂以泼尼松30mg每日一次口服治疗。4月3日诉全身麻木消失，右侧上下肢肌力Ⅳ级，右侧肌张力增高，右髌阵挛（+），好转出院，并继续口服泼尼松30mg/d治疗。

出院后10天，于4月14日又因受凉感冒于次日病情加重，出现语言不清晰，饮水呛咳，四肢麻木，双下肢发硬，不能行走，于4月16日再度住院。查体：体温、脉搏、呼吸正常，血压112/68mmHg，眼底正常，双眼向左视时有水平性眼球震颤，右鼻唇沟浅，双咽反射消失，伸舌偏右，右上下肢肌力Ⅲ级，左上下肢肌力Ⅳ级，双巴氏征（+），经用地塞米松静脉滴注10mg/d治疗，3天后语言较前清晰，四肢麻木减轻，能下床行走。4月21日地塞米松减为每日静脉滴注5mg，上述症状又行加重。4月23日地塞米松剂量改为7.5mg/日静滴，症状不见好转。5月25日诉双眼视物模糊，经查眼底未见异常。5月28日（病后3.5月）大便后突然呼吸困难，查心电图示窦性心动过速及心肌损害，病情迅速恶化，虽经抢救，终因心跳骤停死亡。

病理检查 死后17小时行脑及部分脊髓剖检。大体观察脑膜、脑及脑血管未见异常。大脑冠状切面，灰、白质及脑室大小均正常。延髓平下橄榄核切面，见中线左侧有一纵行浅棕色软化区域，大小为1cm×0.4cm，由延髓腹侧锥体伸向背侧接近第四脑室底部，质地较软，边界清晰，胸脊髓取材于T_{4-8}节段，外观无异常。

显微镜检查（HE、Nissl、LFB、Loyez、Bielschowsky镀银及PTAH染色）：在延髓平下橄榄中部横切面见左侧橄榄核门至中缝之间，腹侧自锥体至背侧接近第四脑室底部的纵行区域大片组织疏松，其内髓鞘大量脱失，轴突严重破坏，中心部分可见大量巨噬细胞吞噬脂质而呈格子细胞，并有淋巴细胞，单核细胞散在其中，少数小胶质细胞呈杆状，少突胶质细胞消失。病灶左侧外周有肥大性星形细胞，其胞浆呈多边形，胞核位于边缘。毛细血管增多、管壁内皮增生。多数中小静脉周围有淋巴细胞浸润而呈血管套。由淋巴细胞围绕的小静脉可见于两侧延髓锥体及近中缝的下橄榄核区域。左顶叶白质内见小灶性髓鞘脱失区域，其中心组织疏松，有的呈团絮状，并有大量淋巴细胞散在其中。该部轴突破坏也较重，病灶附近的静脉周围多有淋巴细胞浸润，但未查见巨噬细胞及肥大性星形细胞，也无

胶质纤维增生。另在左侧脑桥，右侧内囊，左侧内囊后肢均查见静脉周围有淋巴细胞浸润，但其外周并无髓鞘脱失及胶质细胞增生。全脑未见陈旧的胶质纤维增生或硬化斑。大脑、小脑中的神经细胞形态保持完好，偶见中央性尼氏体溶解。胸4～8脊髓节段未见异常。视交叉及视神经未见异常（图20-1～6）。病理诊断：急性多发性硬化。

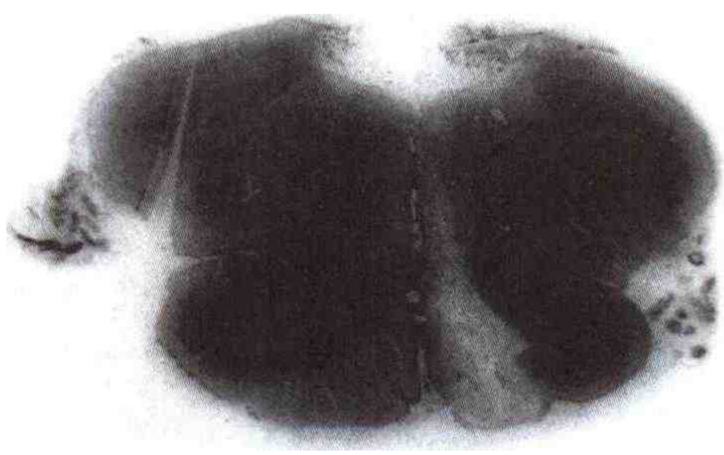


图20-1 延髓平下橄榄核切面，示中线左侧有一纵行髓鞘脱失区域 Loyez染色



图20-2 左侧延髓内下份髓鞘脱失区域 LFB ×10

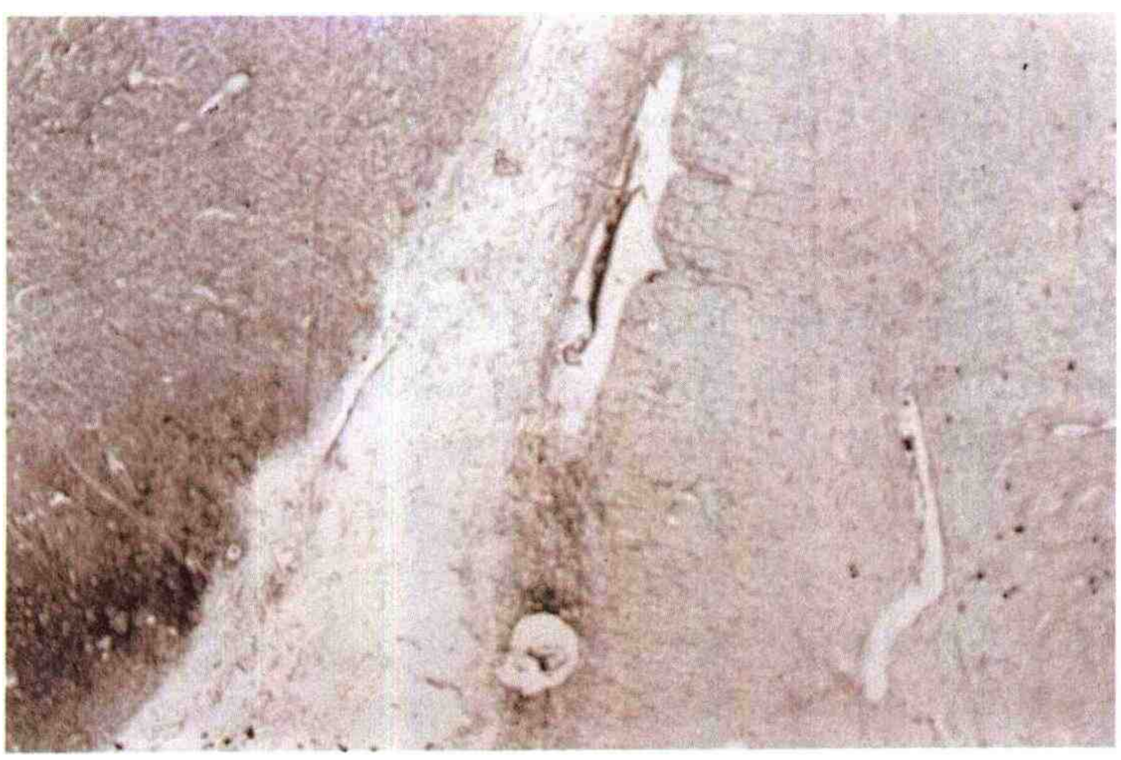


图20-3 左侧延髓髓鞘脱失区域，轴突破坏严重 镀银×10

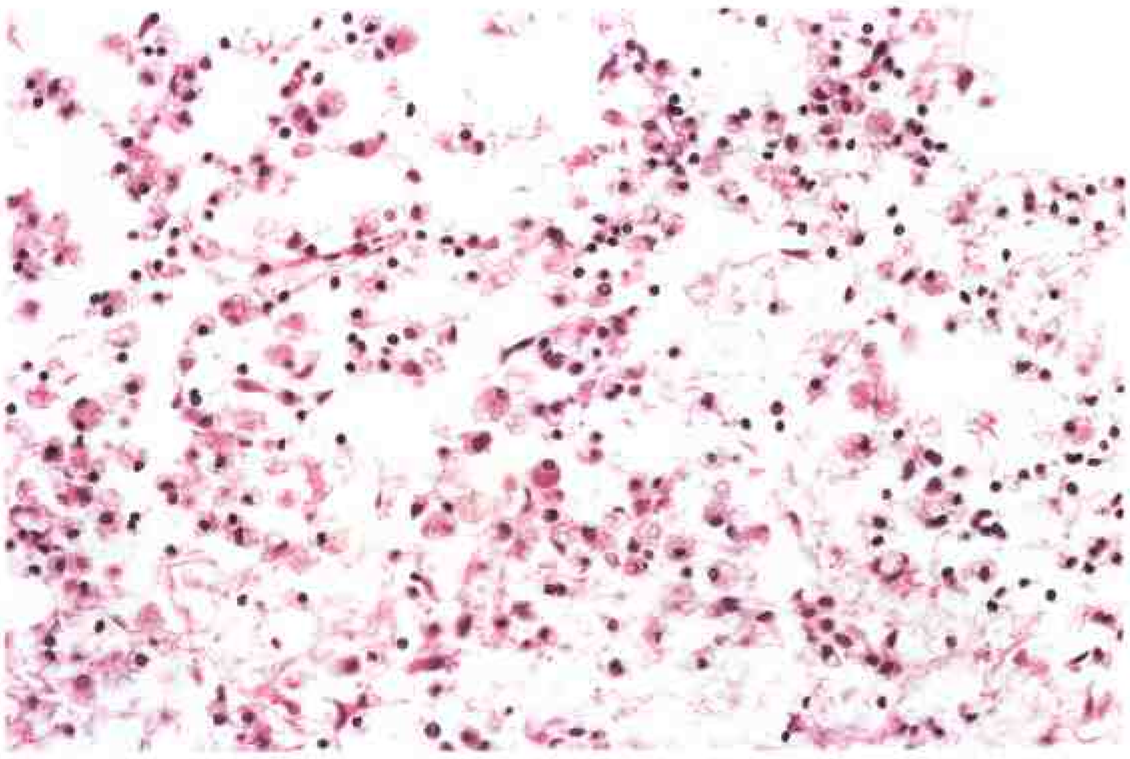


图 20-4 髓鞘脱失区域示大量格子细胞，并有淋巴及单核细胞 HE×100

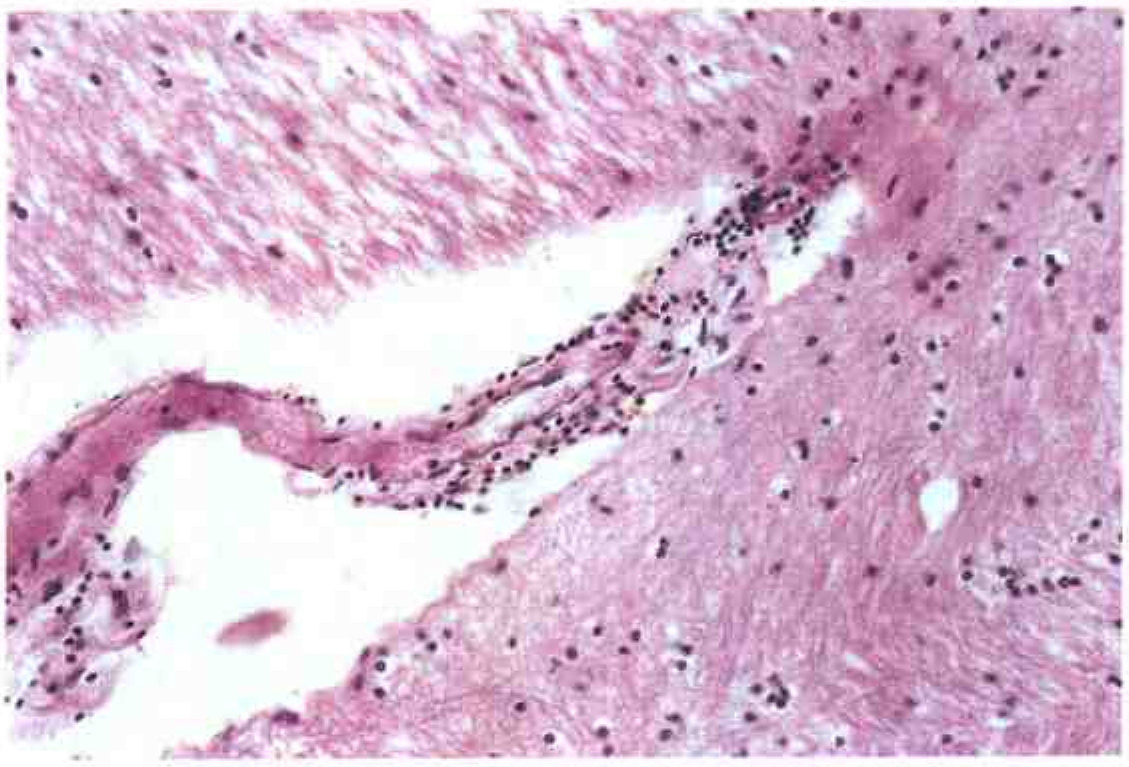


图 20-5 髓鞘脱失灶旁小静脉周围淋巴细胞浸润呈血管套 HE×100



图 20－6 左顶叶白质内小灶性髓鞘脱失 LFB×10

讨论 本例病理改变呈多灶性，但最严重的损害在延髓，病变部位髓鞘及轴突均严重破坏，并且有强烈的炎性反应，可见大量巨噬细胞和淋巴细胞为主的炎性细胞。病灶外周多数静脉周围有炎性细胞浸润，并已形成典型的血管套。病灶边缘可见肥大性星形细胞。其次在左顶叶的病灶虽小，但髓鞘脱失和轴突破坏也均严重，该病灶外周的静脉周围可见数量不等的炎性细胞浸润。其他部位如双侧内囊以及左侧脑桥均见静脉周围有炎性细胞浸润，但不伴髓鞘脱失和胶质增生。脑主质内的神经细胞形态完好。上述发现符合 Raine (1985) 所描述的急性 MS 病理形态学表现。Allen (1984) 也认为在急性 MS 时，病变区域髓鞘破坏非常广泛并且轴突消失也严重，这与本例病理所见一致。

本例从病理变化方面应注意和急性播散性脑脊髓炎（ADEM）相鉴别：①ADEM 的主要病理改变在白质，髓鞘脱失区域均围绕在小至中等大的静脉，同时这些静脉又为炎性细胞所围绕。本例虽然也见静脉周围有炎性细胞浸润，但外周并无髓鞘脱失，且主要病变区域在延髓，并以强烈的炎性髓鞘脱失及轴突破坏最为显著，后者应属急性 MS 的病理特点；②另从左顶叶所见较小的脱髓鞘病灶来看，髓鞘脱失的部位并非围绕在有炎性细胞浸润的静脉周围，这也符合 MS 的特点；③静脉周围炎性细胞浸润除见于延髓、左顶叶外，也见于左内囊后肢、右内囊及左侧脑桥，但其外周并无髓鞘脱失，故不符合 ADEM 典型改变；④ADEM 时髓鞘脱失区域一般弥散广泛，边界不清晰且有相互融合的趋势，而本例延髓及左顶叶髓鞘脱失区域，边界清晰，符合 MS 的改变。因此，本例从病理形态学观察不符合 ADEM 的诊断。

由于视交叉及视神经未见损害，故死前双眼视物模糊，难以视交叉或视神经损害来解释。死亡原因，估计与延髓严重受损累及心肺功能衰竭有密切关系。

急性 MS 多认为是 MS 的变异型，因由 Marburg (1906) 最早描述，故又称 Marburg 型 MS。目前，本型并非如以往认为极其罕见。本病临床多始以发热性疾病，病情不断发展恶化，多在数月内死亡，故曾认为本病是致死性的。回顾本例早期曾给予小量激素治疗，且有一定的疗效，若及时考虑本病并采用甲基强地松龙冲击治疗或给予免疫球蛋白 (IVIg) 静脉滴注治疗，有可能获得挽救。

（李大年）

第三节 急性播散性脑脊髓炎

感染后或发疹后脑脊髓炎等有关术语最初始于 19 世纪后期，指感染、发热后的神经系统后遗症。直到 20 世纪 20 年代末 Perdrau、Greenfield 和另一些学者认识到这是一种神经系统对数种发疹性疾病和预防接种后的共同病理反应。目前认为是一种急性脱髓鞘性疾病。

根据最初的记载，脑脊髓炎发生在麻疹、风疹、天花、水痘等发疹性疾病发病后数天。在广泛应用麻疹预防接种以前，麻疹患者神经系统并发症的为 1/800～1/2 000 例；具有神经系统并发症的死亡率为 10%～20%；另有同样数目的患者遗留永久性神经功能障碍。这一实事足以说明预防接种的重要性。水痘和风疹后脑脊髓炎较少见，腮腺炎后脑脊髓炎更少见。

脑脊髓炎也见于狂犬病、天花疫苗接种后，偶有出现在破伤风抗毒素注射后的报道。

许多脑脊髓炎患者是继发于普通的呼吸道感染，像EB病毒、巨细胞病毒和支原体肺炎病毒感染后。少数情况也可无任何先驱疾病或接种史，但这种情况无论从临床还是病理上都难以与感染后和接种后急性播散性脑脊髓炎区别。偶尔脑脊髓炎也可见于流感和腮腺炎后。单从临床角度难以区分是同一病原体对神经系统直接感染和还是感染后的神经系统疾患。

无论在临床上以何种形式发生、来势凶猛的播散性脑脊髓炎因死亡率高、幸存者遗留永久的神经功能缺失而倍受重视。儿童患者从急性期恢复后可出现持久的行为异常、精神智能迟滞、癫痫。多数成年患者一般恢复良好。小脑炎为良性，一般在几个月内完全恢复。

一、发病机制

尽管显然与病毒感染有关，播散性脑脊髓炎的发病机理仍然不清楚。在发疹性疾病患者，通常播散性脑脊髓炎的发病与发疹有一明显的间隔期，其病理改变也与病毒直接感染时的病理改变不同，患者CSF或脑内很少找到病毒。因此一直认为播散性脑脊髓炎是一种感染后免疫介导的并发症，而非CNS的直接感染。但新的分子技术已在脑内检测到水痘病毒、支原体病毒和其他微生物的DNA片段。因而有关发病机理的概念在发生变化。不管怎样，感染后脑脊髓炎和病毒对CNS的直接感染两种情况下的病理改变是不同的。

给动物接种无菌脑组织和免疫佐剂混合物而制成播散性脑脊髓炎的实验室模型（experimental allergic encephalomyelitis，EAE）。EAE多数发生于致敏后8至15天之间，同样具有周围脱髓鞘和炎性损伤的特点。据推测，病损是T－细胞介导、针对髓磷脂或胶质细胞成份的免疫反应的结果。

Johnson及其同事的观察，进一步支持EAE和播散性脑脊髓炎发病机理相同的观点。他们分析了19例并发于自然麻疹病毒感染后的脑脊髓炎患者，测定了17例患者CSF，发现8例CSF中存在MBP，并有针对MBP的淋巴细胞增生反应，从而显示早期髓鞘破坏。同样反应也见于狂犬疫苗接种后和水痘、风疹病毒感染后脑脊髓炎，提示存在一个共同的免疫介导的发病机理。另外，麻疹后脊髓炎患者脑脊液中无针对麻疹病毒的抗体，提示这种神经性疾患不依赖于病毒在CNS的复制。

二、病理改变

其病理特点为广泛散在于脑、脊髓大量脱髓鞘灶，部分情况病灶仅限于小脑和脊髓。这些病灶从0.1mm到数毫米不等，均位于小、中静脉周围。脑内病灶呈多发性，双侧对称，有融合倾向，以半卵圆中心受累为主，波及额、顶、枕叶以及岛叶、视神经、视交叉和脑干；脊髓白质严重脱失与坏死，累及颈、胸段和腰段；病灶的新旧程度相同，这一点与多发性硬化不同。轴突和神经细胞基本保留完好，病变严重时轴突也有轻微的破坏。炎细胞浸润明显，周围小静脉炎性渗出，在髓鞘脱失相应区有以多形性小胶质细胞构成的细胞反应；可见由淋巴细胞和单核细胞组成的血管周围套；多灶性脑膜渗出是另一必备的特征，但一般不严重。

三、临床表现

多急性起病，发病前1个月内有疫苗接种史、发疹、上呼吸道感染、腹泻、受凉、淋雨或手术史等。从前驱因素的发生到起病7～14天。主要表现脑和脊髓弥散性损害的症状和体征。临床可分为两型：①大脑半球的症状为主的脑炎型，表现为急性发病的意识混乱、嗜睡、常有惊厥；伴有头痛，发热和颈项强直；可观察到共济失调，肌阵挛和舞蹈手足徐动症；严重的病例可迅速相继出现意识恍惚、昏迷和去脑强直状态。也有部分患者发病和临床进展比较慢，可表现为亚急性过程。癫痫发作也是常见症状，可表现为全身性发作、局限性发作和肌阵挛性发作，少数患者可出现持续状态。可因锥体束受累出现偏瘫或四肢瘫，多数肌张力增高，可见单侧或双侧的病理征。脑干受累可出现交叉瘫、四肢瘫或交叉性感觉障碍；可因小脑受累出现共济失调；可累及脑神经而出现周围神经麻痹；可出现脑膜刺激征。丘脑下部受累时可出现中枢性高热和消化道出血，亦可出现锥体外系症状。②以脊髓受累为主的脊髓型可出现突发的迟缓性四肢瘫或截瘫，可出现感觉平面和膀胱直肠功能障碍。亦可出现脊神经的受累表现，背部中线疼痛可以是发病时突出的症状。

短暂性发热和血象改变可以区分感染后播散性脑脊髓炎和病毒性脑膜脑炎。以上过程都可伴有脑膜炎症，但发疹性疾病后脑脊髓炎，一般神经综合征开始于出疹后2～4天，很少出现在出疹以前。通常在疹子正在消退，其他症状在改善时患者突然再次发热，出现抽风、意识恍惚、昏迷加深。不常见的可出现偏瘫或单纯小脑综合征（特别水痘后），有时可为横贯性脊髓炎，括约肌功能紊乱或者其他脊髓受累的征象。舞蹈手足徐动样运动较少见。许多患者的病情并不严重，患者表现为头痛、意识混乱、脑膜刺激症等短暂性脑炎的症状。

四、实验室检查

周围血象可一过性升高，如果潜在的感染已经控制，周围血象白细胞计数正常。合并其他感染时白细胞总数可增高。脑脊液通常为淋巴细胞增生反应，蛋白含量增多，但CSF变化可差异很大，少数患者可没有细胞，有的可达数百个，有少数患者出现寡克隆带。脑脊液炎性反应的程度并不反映神经系统损伤的严重程度和潜在神经组织受损的程度。脑电图为弥漫性慢波异常，常为δ波和θ波，也可见棘波和棘慢波综合。诱发电位检查可发现脑干和脊髓的病灶。CT表现：①大脑白质多发、散在低密度区，以半卵圆为中心，有融合倾向；②病灶可强化。MR较CT敏感表现为：①大脑白质多发、散在长T_1长T_2异常信号区，以半卵圆中心与脑室周围为主；②颈、胸、腰髓长T_2异常信号，其征象与MS斑类似；③急性期病灶强化。

五、诊断与鉴别诊断

本病的诊断依靠临床和辅助检查来作综合性的判断，确诊有赖于病理。一般的诊断思路为首先确认为中枢神经系统的病变。应该注意的是脑部的症状比较弥散，可出现锥体系、锥体外系、小脑、脑干。植物神经中枢以及高级功能的改变，有时精神症状十分突出，也有脑膜受累的表现。脊髓的病变多比较完全，可出现上升性瘫痪。其次应该确认为脱髓鞘性病变。多急性起病，进展比较快，病前部分有前驱因素。多在起病时没有发热，

借以与中枢神经系统感染性疾病区别。辅助检查可提供一定的线索，特别是影像学和脑脊液检查。影像学显示白质内病变对于脱髓鞘性的病因有重要的提示作用。

在诊断过程中应该排除内科疾病造成的中枢神经系统损害的可能。在儿童，在发疹性疾病过程中出现的第一次癫痫发作时应该怀疑脑炎或者感染后脑脊髓炎。必须强调并非所有的麻疹、其他出疹性疾病和急性病毒感染所致神经系统并发症都是感染后脑脊髓炎。在某些情况下感染后脑脊髓炎很难与病毒性脑膜脑炎区别。感染性单核细胞增多症、带状疱疹、支原体病毒脑炎和其他一些类型脑炎，可能类似感染后脑炎的变异型。在某些患者脑血管病（特别是血栓性静脉炎）、缺氧性脑病、或急性中毒性肝性脑病（Reyes 综合征）可能出现类似神经系统症状。

（一）单纯疱疹病毒性脑炎

可散发，发病前或发病过程中可见反复的口唇疱疹，其他前驱症状不明显。以精神症状最突出，有高热和抽搐以及高颅压等症状，可很快陷入昏迷，死亡率极高。脑脊液中可见出血性改变。可检出特异性 IgM 抗体。脑电图以额叶和颞叶变化为主，可为慢波或癫痫样发放，双侧常不对称，一侧颞叶反复出现更有意义。CT 和 MRI 均可见额叶和颞叶的出血样改变，这些是与急性播散性脑脊髓炎不同之处。

（二）流行性乙型脑炎

季节性发病，7～9 月居多，虫媒传播。急性起病，表现为高热、头痛、抽搐和高颅压症状，可累及大脑、小脑、脑干和脊髓等多个部位。可表现全身中毒症状，周围血白细胞增高，以中性粒细胞居多。脑脊液早期以中性多形核白细胞为主，4～5 天后可转为以淋巴细胞增高为主。发病后 2 周以后可检测出特异性抗体。MRI 是对称性双侧丘脑、基底节病灶。

（三）急性出血性白质脑病

多数学者认为系急性播散性脑脊髓炎的暴发类型。起病急骤，病情凶险，死亡率极高，多于发病后几日内死亡。脊髓受累的症状较脑部症状少见，或被脑部症状掩盖。周围血和脑脊液可出现白细胞明显增高，以中性粒细胞为主，为免疫系统异常活跃的反映。影像学可在软化灶和坏死灶的内部或周边见到出血灶，亦为弥漫性表现，多为片状分布。有人报道以磁共振发现从 ADEM 逐渐进展到急性出血性白质脑炎的病例。可能的原因在 Hurst 最早的病理报道中描述为小静脉和毛细血管周围红细胞渗出、血管壁坏死、多形核白细胞浸润和胶质细胞反应。可能是在比较严重的病例，在脱髓鞘的同时，微小血管周围受到损伤，血管基质水肿，病灶逐渐融合形成比较大的病灶，从而导致出血的发生。磁共振的发现证明了急性出血性白质脑炎为急性播散。

（四）多发性硬化

急性播散性为本病与 MS 的主要区别，MS 从理论上讲是散在、多发的病灶，而非弥漫性，并且多次发生，有复发－缓解的病程。临床上确有部分 MS 患者起病可比较急，也缺乏复发－缓解的特点，病程也比较短，呈现单时相的病程。这一类型的患者无论从发病机制还是病理以及病理生理上与 ADEM 都是难以鉴别的，有些学者认为这是一个过渡类型。从临床实践的角度来看，脱髓鞘性疾病是其共同的要点，而对于发病比较快，病程进展也比较快的患者，及时采取特异性的治疗措施来挽救濒危组织是最为重要的。

ADEM 和 MS 的鉴别诊断对于预后的判断有十分重要的意义，也是十分困难的。就首

次发病来讲，ADEM常常出现比较弥漫的中枢神经系统障碍，伴有昏迷、嗜睡、抽搐和累及大脑、脊髓以及视神经的多病灶损害。而MS常常表现单一症状，或为视神经损害，或者亚急性脊髓病。视神经的损害在ADEM多为双侧同时受累，脊髓病变多为完全性，反射丧失；而在MS的视神经损害常为单侧，而且脊髓病变也常常是不完全性的。ADEM发病前常有感染或疫苗接种，而MS则不一定有这样的前驱因素，但这些因素使MS症状复发。因此并非有绝对的区别。脑脊液指标对鉴别诊断也无特异性，细胞增高亦可出现于MS，寡克隆区带虽然是MS的一个特点，ADEM亦可出现。但是，MS的寡克隆区带可以比较持续，通过随访观察对两者的鉴别有一定的意义。因此一次发作单靠临床症状和脑脊液指标并不能有效地鉴别两者。磁共振图像上ADEM常为多灶性的不对称的模式，与MS也很难区别。典型的ADEM为相对对称的广泛累及大脑和小脑白质的病灶，也有累及基底节的报道，后者是MS中极其罕见的。MS的病灶多不对称，病灶的大小和新旧不一。如果影像学上新旧病灶同时并存，多支持MS的诊断。ADEM与MS的不同是其为单时相性的，所以在好转期和后遗症期多次磁共振检查可以帮助鉴别诊断。根据Poser的标准，MS间隔一个月以上再次出现症状为复发，因而在脱髓鞘性疾病，最好至少每隔6个月临床和磁共振随访一次，连续2年为宜。

还应该考虑到多发性的转移瘤和血液系统肿瘤等在中枢神经系统的广泛性侵袭，以及与维生素缺乏导致的急性脑病等少见疾病，在考虑神经系统疾病的同时不要忽视内科疾病的可能影响。

六、治　　疗

虽然尚缺乏对照性治疗实验，应用高效类固醇激素是首选的治疗方法。在神经症状出现后尽快地给予类固醇激素能够缓解实验性致敏性脑脊髓炎的程度，这为类固醇激素治疗人类脑脊髓炎提供理论依据。血浆置换和静脉注射免疫球蛋白对一些暴发性患者有效。

（陆　伟）

第四节　急性坏死出血性脑脊髓炎

本病又称Weston Hurst急性出血性白质脑炎，这是一种主要侵犯青年和儿童最为凶险的一型脱髓鞘疾病。有人认为本病是急性播散性脑脊髓炎的暴发型。

一、发病机制

急性坏死出血性脑脊髓炎的病因尚不清，但与其他脱髓鞘病变有相似性。本病与急性播散性脑脊髓炎组织学上的改变相似，支持这两种相关的疾病有相同的基本病理过程。Behan等发现，感染后脑脊髓炎患者和急性坏死出血性脑炎患者的淋巴细胞都可对纯脑源性髓鞘碱性蛋白反应而转化为原始淋巴细胞，这一实事进一步支持两种疾病的发病机制可能为迟发性过敏反应。Waksman和Adams已证明实验性过敏反应性脑脊髓炎的血管病损，可以通过诱发Schwantzman反应（静脉注射脑膜炎双球菌毒素）转化为坏死性脑脊髓炎的血管病损。少数从典型的坏死性脑炎恢复的患者后来发展成典型的MS。

二、病理改变

病理学发现有独特之处。在大脑切片上，可见一侧或两侧大脑半球白质被破坏至几乎液化的程度，主要影响双侧额叶。受累组织呈粉红色或灰黄色夹杂多发性小出血斑点。相同的改变也常见于脑干和小脑臂，偶见于脊髓。组织学检查发现广泛的小血管和血管周围脑组织坏死，伴有大量细胞侵润、多发性小灶出血和不同程度的脑膜炎性反应。病损分布于血管周围的病理特点与播散性脑脊髓炎相似，不同之处是增加了广泛坏死和大脑半球内病损倾向形成大的病灶。血管的病灶导致纤维蛋白渗出至血管壁和周围组织。

同样的坏死性病损可发生于脊髓，而表现为暴发性脊髓炎是完全可能的，但这一推测难以得到病理学的证实。

三、临床特征

（一）临床症状

几乎无一例外均有持续时间不同的（1～14 天）前驱呼吸道感染史，有时为支原体肺炎，更多的时候无法确定病因。神经系统症状出现急骤，以头痛、发热、颈强直和意识混乱发病。随后出现短暂的一侧或两侧大脑半球和脑干的体征，如局灶性癫痫发作、偏瘫、四肢瘫痪、假性球麻痹和进行性加深的昏迷。

（二）实验室检查

常有白细胞增多，有时可达 $30\times10^9/L$，血沉增快；CSF 压力增高，细胞数从数个淋巴细胞到多核细胞增生达 $3\times10^9/L$ 不同，常见数目不等的红细胞，蛋白含量升高，但糖含量正常。CT 和 MRI 扫描显示大片白质病灶利于诊断。

四、诊断与鉴别诊断

青年人中进展迅速的“脑脊髓炎”的表现应考虑本病。本病应与脑脓肿、硬膜下血肿、局灶性血栓性脑软化和因带状疱疹或其他病毒感染引起的急性脑炎鉴别。脑活检病理有助确诊。

五、预后与治疗

多数病例在 2～4 天内死亡，其他的可存活长些。但也报道具有相同临床表现、根据脑活检认为符合本病诊断的患者完全得以恢复而几乎无后遗症状。部分患者对激素治疗反应相当好。血浆置换疗法的应用尚在探索中。

（陆　伟）

第五节　Schilder 弥散性硬化（Schilder 病）和同心圆硬化（Balo 病）

弥散性硬化这一术语最早由 Strumpell 用于对一酒精中毒患者离体新鲜大脑质地过硬的描述，后来用于任何原因所致的弥散性大脑胶质增生。1912 年，Schilder 描述了一例进行性智力减退，具有颅内压增高现象，19 周后死亡的 14 岁女孩。尸解发现双侧大脑半球

白质大片、边界清楚的髓鞘脱失区，还有许多小的髓鞘脱失灶，与普通 MS 的病灶相似。因为其病理改变与 MS 相同，Schilder 称之为弥散性轴周脑炎。可惜的是，在以后的文章中，Schilder 又将同样的诊断名词用于两例其他不同的类型的病例（肾上腺脑白质营养不良和浸润性淋巴瘤）。后两例报告严重地混淆了这一概念，以致于多年来 Schilder 病和弥散性硬化的术语不加区别地用于多种情况。

Poser 分析了 105 例根据最初定义可以认为是 Schilder 型弥漫性硬化的患者，其中 33 例病灶仅有位于中央卵圆块的广泛脱髓鞘区，这些患者中的多数是儿童，疾病呈亚急性进展型病程。其中 72 例除大脑白质有较大的病灶外，在其他的 CNS 部位也发现有孤立的髓鞘脱失斑。这组患者发病年龄与慢性、复发性 MS 相同，多数表现为持久的和缓解过程。Poser 等在以后有关这一问题的综述中对这些发现做了进一步阐述。显然，这一类型的弥漫性硬化与 MS 的关系更为密切，正如 Schilder 氏最初提议的，实际上可能是 MS 的一种变异。

Balo 同心圆性硬化与 Schilder 氏病从临床表现和病灶的整体分布上均相似，可能是 Schilder 氏病的一种变异。髓鞘破坏带和保留的髓鞘交替形成一系列同心环是鉴别 Balo 同心圆性硬化的特征。这种病损提示，破坏髓鞘的某些因素呈离心性弥漫。虽远没有如此广泛，这种方式的病灶偶尔可在慢性、多发性 MS 见到。

一、发病机制和病理改变

病因未明，根据病理以及临床所见符合脱髓鞘性疾病，多认为本病是多发性硬化的一种变异型。

病理改变为大量脱髓鞘发生于大脑，可为多灶性或者是单一的大病灶。特征性病灶为一较大、边界清除、非对称的髓鞘脱失灶，病灶常累及整个脑叶或者一侧大脑半球、典型的通过胼胝体影响至对侧。有时双侧半球可对称性受累。Balo 同心圆性硬化可见多数散在、大小不等的圆形或不规则、灰白相间的病灶，病灶呈似树年轮或大理石花纹。仔细检查视神经、脑干和脊髓常发现典型分散的 MS 病灶。在组织学上大的单一病灶以及小的散发病灶符合 MS 的特征。

二、临床特征和实验室发现

儿童或青年人易患本病，无家族性。病程类似急性 MS。临床上表现为进展性病程，可呈稳定和非缓解性进展或者通过一系列急性加重发作迅速恶化。极少数病例可在多年内病情停止进展，或者在一定的时间内病情得以缓解。发病至人院时间 10～40 天。多以精神障碍起病，也可先有头痛、头昏、疲乏无力后才出现精神症状。主要表现为器质性精神障碍和肢体瘫痪。体温正常或轻度增高，患者沉默寡言、淡漠、反应迟钝、发呆、重复言语及幻听等，尿便失禁多见，值得一提的是某些患者意识清楚也出现尿便失禁。查体可见共同偏视，失语，偏轻瘫或四肢轻瘫，肌张力增高，增反射亢进，一侧或两侧病理反射，可出现吸吮反射、掌颌反射、构音障碍及饮水发呛等。痴呆、同向性偏盲、皮质性盲和耳聋、不同程度的偏瘫、四肢瘫痪、假性球麻痹是常见的临床表现。严重者呈去皮层状态。多数患者在数月或几年内死亡，但也有存活 10 年或更长者。

CSF 改变与慢性复发性 MS 相似，但常无寡克隆带。CSF 常发现大量碱性髓鞘蛋白。

脑电图可发现中、高波幅慢波，以前头区明显。CT扫描见大脑白质多个散在低密度灶，以前头部明显。MRI不但可发现大脑白质多个异常信号区，而且可显示同心圆性异常信号，对临床诊断很有价值。脑活检对诊断本病十分可靠。

三、诊断与鉴别诊断

患者临床表现与急性脱髓鞘性脑病及病毒性脑炎相似。病毒性脑炎中以单纯疱疹性脑炎最常见，虽然单纯疱疹性脑炎呈急性发病，精神症状常见，与本病有相似之处，但体温较高，各种类型的癫痫发作多见；脑脊液多有细胞、蛋白增高，而且常见红细胞。CT或MRI可见颞叶和/或额叶病灶，并且灰白质均可有改变。急性脱髓鞘性脑病与本病的鉴别主要借助MRI或脑活检发现同心圆性病灶。

广义的弥散性硬化分类中包含一组很易区别的大脑白质疾病，这包括男童和青年男性的肾上腺脑白质营养不良、Krabbe氏球形细胞脑白质营养不良和Greenfield氏异染性脑白质营养不良等脑白质营养不良性疾病。这组疾病可影响周围神经，也可累及CNS组织。脑白质营养不良的临床特点为进行性视力衰退，智能减退和痉挛性瘫痪。病理为大片的、或多或少两侧对称性的大脑半球白质破坏。每种类型的脑白质营养不良有特异的遗传性髓鞘脂蛋白代谢的生理缺陷。其中肾上腺脑白质营养不良同时还有肾上腺萎缩、皮肤青铜色变，属性连锁遗传易于鉴别。

四、治　　疗

应用激素治疗，每日地塞米松10~15mg，连续静脉滴注10~15天，后改口服。并用神经细胞活化剂。重症病例可用20%甘露醇125~250ml静滴，每日2次，以减轻脑水肿。相当一部分患者可明显恢复，死亡病例多死于肺部感染等合并症，少数死于脑疝。

（陆　伟）

第六节　脑桥中央髓鞘溶解症

脑桥中央髓鞘溶解症（central pontine myelinolysis）是一种少见的脑桥基底部急性髓鞘溶解性病变。现在多认为是由于低钠血症，确切地说是由于过快地纠正低钠血症所引起。Adams等（1959）在1950年的首例观察是一年轻的慢性酒精中毒者，因酒精戒除征状住院，在数天内发展成为四肢瘫痪与假性球麻痹，并很快死亡。病理检查的主要发现是脑桥基底部大面积对称性脱髓鞘病变，遂得其名。

一、病理、病因及发病机制

本病最显著地特点是其病理解剖改变。在脑干水平切面可见脑桥基底部中央灰色，呈细颗粒状的病灶。病灶可从直径数毫米大小到占据几乎整个脑桥基底部，但在病灶与脑桥表面之间总有一圈正常髓鞘存在。病灶从背部可至内侧丘系，非常严重时可延至其他被盖部结构。极少见的情况下病灶可扩展至中脑，但从未牵涉到延髓。在脑桥有严重病变的病例中，有时可在丘脑、下丘脑、纹状体、内囊、深层脑皮质及相近的脑白质发现与脑桥病变相似，对称分布的脱髓鞘区，称之为脑桥外髓鞘溶解（extrapontine myelinolysis）。显微镜

下病灶最基本的特点是受累区髓鞘的全部破坏与相对完好的轴突及桥核神经细胞。病变总是从脑桥中心开始且病变最严重的部位也是此处，有时发展成明显的组织坏死。在脱髓鞘区可见反应性吞噬细胞与神经胶质细胞，但无少突神经胶质细胞，引人注目的是病灶无其他炎性反应存在。

早期病例中发现多数患者为重症或慢性消耗性疾病患者，尤其是营养不良的慢性酒精中毒者，且多与 Wernicke 氏脑病并存，所以认为其发病与营养不良有关。但在有些病例，很难发现有营养不良的因素存在。现在多数作者认为，本病的病因是低钠血症与过快或过度地纠正低钠血症所引起。严重低钠血症（血钠至少低于 130meq/L，多数更低）存在于几乎所有报道的病例中（Adams 等 1959；Burcar 等 1977；Karp 等 1993）。动物实验中，对狗用重复注射血管紧张素（vasopressin）和腹腔注水引起严重低钠血症（100meq/L～115meq/L），然后注射高渗盐水（3%）纠正了其低钠血症和同时存在的严重无力。其后这些狗很快出现了强直性四肢瘫，其病理改变与人类的脑桥中央髓鞘溶解症几乎无法区别（Laureno，1983）。但 McKee 等（1988）报道，在剖检的 139 例严重烧伤患者人中有 10 人出现典型的脑桥中央脱髓鞘病变。根据组织学特点和临床资料分析，当这 10 位患有脑桥中央髓鞘溶解症的烧伤患者出现脑桥病变时，临床都曾出现过严重的，迁延性的高渗血症，而无低钠血症；也无高钠血症，高血糖症或高氮血症。因此，推断严重高渗血症是脑桥中央髓鞘溶解症的病因。

目前对此病的共识是：一些脑局部区域，特别是桥脑基底部，对某些代谢失调的特殊易感性造成了脑桥中央脱髓鞘症。这种代谢失调既可能是迅速或过度纠正的低钠血症，也可能是严重高渗血症。

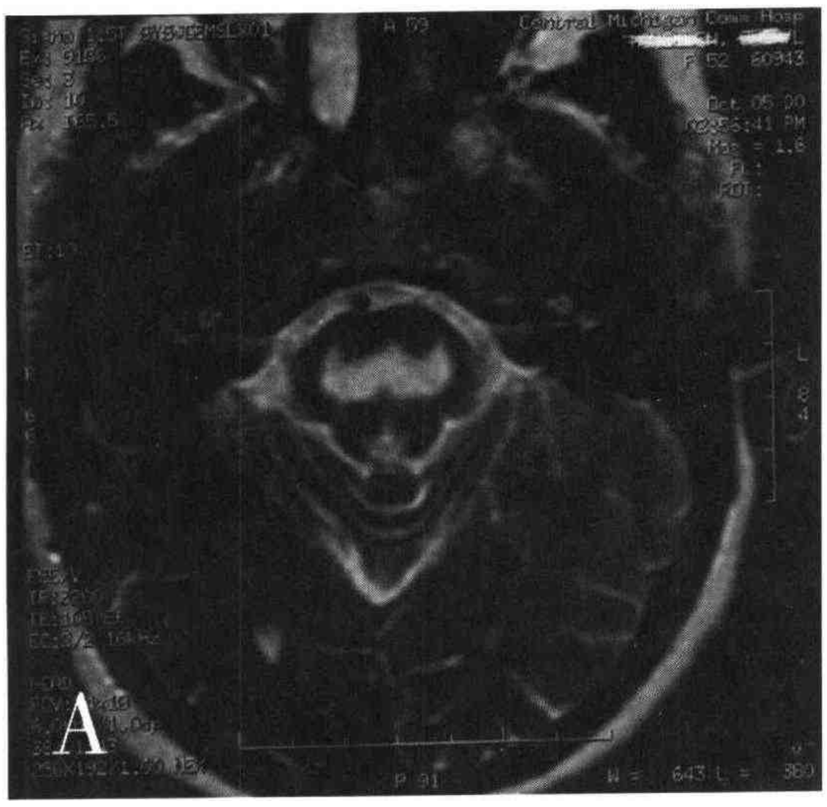
二、临 床 表 现

脑桥中央髓鞘溶解症为散发性，无性别及年龄倾向，也无遗传因素可寻。早期报道均为成人，现有许多是儿童病例，特别是严重烧伤患者。本病的一个很特殊的临床特点是与其他一些严重的、经常威胁生命的疾病相伴随。过半数的病例发生于慢性酒精中毒症（alcoholism）的后期，伴有 Wernicke 脑病和多发性周围性神经炎。其他常与脑桥中央髓鞘溶解症相伴随的疾病或临床症状还有：经透析治疗的慢性肾功能衰竭；肝功能衰竭；晚期淋巴瘤及癌症；各种病因引起的恶病质；严重细菌感染；脱水与电解质紊乱；严重烧伤及出血性胰腺炎。

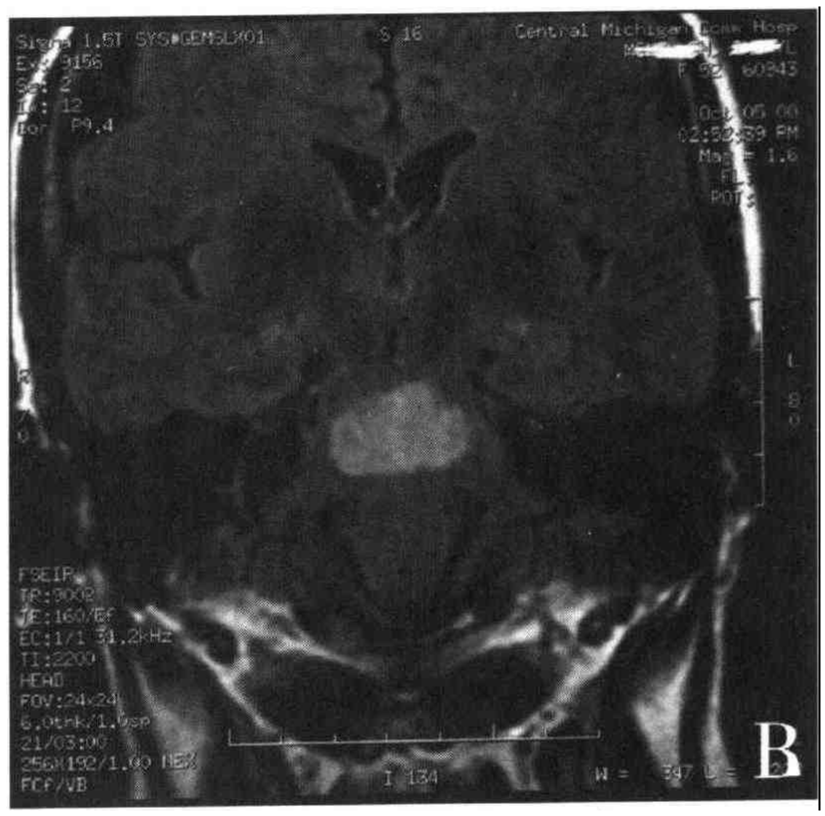
由于脑桥病变多数只从中线向两侧扩展 2～3mm，仅影响皮质脑桥束或桥小脑束的少部分，多数患者几乎不出现脑桥中央髓鞘溶解症的症状或特征。再有其他患者的症状则被代谢紊乱或其他原因引起的昏迷所掩盖。仅有少数患者，脑桥中央髓鞘溶解症能在生前被诊断。患者可在数天内发展成四肢的弛缓性瘫痪，且不能咀嚼、吞咽或讲话，临床上与基底动脉栓塞的症状及体征相类似。患者的瞳孔反射，眼及眼睑的运动，面部感觉均保存。有时眼共轭运动受限，或有眼球震颤。若患者能生存数天，则四肢的腱反射增强，发展成强直性瘫痪。有些患者则发展成闭锁综合征（locked－insyndrome）。总之，临床上若一重症患者在数天之内突然发展为四肢瘫痪，假性球麻痹和闭锁综合征，就应考虑脑桥中央髓鞘溶解症的诊断。

三、诊断与鉴别诊断

影像学检查，特别是 MRI 检查极大地提高了脑桥中央髓鞘溶解症的生前诊断率。MRI 检查时发现的脑桥基底部典型的蝙蝠翅形病变具有诊断意义（图 20-7），不过这种改变仅在临床症状发生数天后才能形成。脑干听诱发电位检查对牵涉到脑桥被盖部的病变有帮助。



A　MRI T_2 加权像示脑桥基底部中央蝙蝠翅形高信号病灶



B　MRI T_2 压水像示高信号病灶



C　MRI T_1 像示脑桥低信号病灶

图 20-7　脑桥中央髓鞘溶解症 MRI 影像

鉴别诊断主要为脑基底动脉栓塞引起的脑干栓塞，其发病急骤；或临床症状呈阶梯样进展；不对称性长束症状；病变广泛，病变不仅牵涉到桥脑及脑桥被盖，也可扩展至中脑和丘脑。另外，急性或慢性复发的多发性硬化（multiple sclerosis）可产生大量脑桥脱髓鞘病变，但几乎不可能仅产生纯脑桥基底部综合征，且本病的其他特点也能帮助作出正确的诊断。脑桥中央髓鞘溶解症的预后极差，但许多患者实际上可能是死于引发本病其他严重系统性疾病。

四、治　　疗

治疗仅为对症或支持疗法，无有效疗法。

临床病例讨论

病历摘要　白人女性，52岁，为一慢性酒精中毒患者（alcoholic）。患者于入院前两周因神志模糊，被收住于另一医院，并被发现患有低钠血症（122mmol/L）。其低钠血症被纠正后，患者于第3天出院。出院后患者逐渐出现神志模糊，并出现语音不清，吞咽呛咳，四肢无力，行走困难及尿失禁。数日后患者症状有所改善，但语音不清，四肢无力，行走困难仍持续，患者被送到我院诊治。神经科检查：患者神志清醒，但有时间定向障碍及远近记忆功能障碍；典型共济失调性语音；明显的水平及垂直性眼球震颤；眼底正常，无视乳头水肿；四肢肌张力增加，肌力正常；四肢腱反射极度活跃并存在踝阵挛与双侧Babinski反射；躯干性共济失调，若无扶持患者不能独坐床缘。临床诊断为：①慢性酒精中毒症；②Wernicke氏脑病；③脑桥中央髓鞘溶解症。当即给予大剂量维生素B_1（thiamine）静脉滴注。随后MRI检查发现典型的脑桥病变：T_2加权影像在脑桥基底部中央显示增强的蝙蝠翅形病灶（见图20-7）。随后数天内，患者临床症状有所改善后出院，并继续维生素B_1口服治疗。一年后随访，患者仅有的后遗症状为四肢腱反射活跃和摇摆步态（cerebellargait）。重复MRI检查脑桥病变无明显改变。

讨论　本例的发病，病程及临床表现均为典型脑桥中央髓鞘溶解症，但患者存活且仅有极少后遗症却不多见。患者发病开始的症状符合Wernicke脑病并伴有低钠血症，在纠正了低钠血症后此患者出现的症状及特征则指向脑桥中央髓鞘溶解症，MRI的典型病变使诊断得到证实。由于此病预后差，且无有效治疗，预防则显得尤为重要。在多发群体中，例如慢性酒精中毒患者，严重烧伤患者以及其他内科危重患者，早期诊断和准确治疗低钠血症和高渗血症有着不可忽视的重要意义。维生素B_1治疗在本例患者的康复中究竟起何作用，值得探讨。作者认为对以Wernicke脑病为先发症状的脑桥中央髓鞘溶解症患者，在目前无其他首选疗法的情况下，应尽快给予维生素B_1治疗。

（赵卫国）

参考文献

1. 李大年，王振升，吴金玲，等．急性多发性硬化（附1例临床病理报告）．临床神经病学杂志，1996，9:80
2. 吕长虹，李志荣，徐越．急性多发性硬化症的临床病理研究．中华病理学杂志，1996，25（2）:93

3. 吕巍，赵葆洵．多发性硬化与组织相容性抗原系统．中华神经精神科杂志，1987，20（4）：205

4. 裴冀，徐文祯，孙水仙，等．HLA 和四川地区的多发性硬化．遗传与疾病，1987，4（4）：193

5. 孙圣刚，童萼塘．多发性硬化病因和发病机理的研究进展．临床神经病学杂志，1995，8（1）：5

6. 汤晓芙，等．视神经脊髓炎和多发性硬化的关系—54 例临床和脑干诱发电位分析．中华神经精神科杂志，1989；22：25

7. 王化冰，王维治．多发性硬化的现代治疗进展．中华神经科杂志，1999，32（2）：108

8. 徐章纯，王维治．多发性硬化症 151 例临床分析．中华神经精神科杂志，1984，17（6）：337

9. 张五昌，吴沪生，刘天慈，等．急性播散性脑脊髓炎的临床及实验室研究．实验儿科杂志，1999，14（4）：187

10. 1Adams RD, Victor M, Ropper AH. Multipe sclerosis and associated demeylinate dieases in: Priciples of Neurology. 6th ed. McGraw Hill Text. 1997.969－986

11. Kesselring J, Miller DH, Robb SA, et al. Acute disseminete encephalomyelitis MRI findings and the distiction from mutiple sclerosis. Brain, 1990, 113:291

12. Rdriguez M. Mutiple sclerosis: Basic concepts and hypothesis. Mayo Clin Proc, 1989, 64:570

13. Runmarker B, Andersen O. Pregnancy is Associated with a lower risk of onset and a better prognosis in multiple sclerosis. Brain, 1995, 118:253－261

14. Sadovnick AD, Ebers GC. Genetics of multiple sclerosis. Neurologic Clinics, 1995, 13（1）：99－118

15. Thompson AJ, Polman CH, Miller DH, et al. Primary progressive MS. Brain, 1997, 120:1085

16. Weiner HL, Hohol MJ, Khoury SJ, et al. Therapy for multiple sclerosis. Neurologic Clinics, 1995, 13:173

17. Weinshenker BG. The natural history of multiple sclerosis. Neurologic Clinics, 1995, 13:119

18. Adams RD, Victor M, Mancall EL. Central pontine myelinolysis. Arch Neurol Psychiatry, 1959, 81:154

19. Burcar PJ, Norenberg MD, Yarnell PR. Hyponatremia and central pontine myelinolysis. Neurology, 1977, 27:223

20. Karp BI, Laureno R. Pontine and extrapontine myelinolysis: A neurologic disorder following rapid correction of hyponatremia. Medicine, 1993, 72:359

21. Laureno R. Central pontine myelinolysis following rapid correction of hyponatremia. Ann Neurol, 1983, 13:232

22. McKee AC, Winkelman MD, Banker BQ. Central pontine myelinolysis in severely bruned patients : Relationship to serum hyperosmolality. Neurology, 1988, 38:11

第二十一章　锥体外系疾病

第一节　帕 金 森 病

帕金森病（Parkinson disease，PD），又称震颤麻痹。是中老年人最常见的锥体外系疾病，临床特点以震颤、肌强直、运动减少和姿势障碍四主征为主要特征。

一、病因与发病机制

近年来有关帕金森病（PD）的病因和发病机制尽管人们做了大量研究工作，但至今尚未完全明了。比较趋向一致的观点是与下列四种因素有关。

（一）遗传易感性（或易患性）

遗传因素在PD发病中的作用尚有争论，但较多研究资料提示PD的罹患有一定的家族倾向性。早在1937年Allan等人发现帕金森病患者亲属中有20%～62%的患病率，同样1973年Kondo等人在进行病例对照研究中发现帕金森病患者中12%～16%有阳性家族史。在我们的一组病例研究中，发现帕金森病患者的阳性家族史占5.8%，但患有震颤的阳性家族史者则占15.8%。由此可见，无论是帕金森病或是震颤其直系亲属中患病率明显高于非阳性家族史者。对此Barbeau提出了“总体假说”设想，他认为对帕金森病的易感性是由遗传决定的并反映在细胞水平上，包括内、外环境的改变，内、外源性神经毒素的侵入达到一定的量和质的时候，则会导致神经细胞变性死亡。对绝大多数患者来说，PD可能是由遗传易患性与环境毒素暴露相互作用而引起的一种多因素疾病。

（二）老化的加速

本病与年龄有关，随着年龄的增长，发病率也逐渐升高。据统计40岁以下发病仅占10%，40～50岁为20%，50岁以上为70%，而80岁以上患病仅占1%，故年龄又绝非PD发病的惟一因素。正常人在50岁以后黑质中DA神经元逐渐减少，纹状体内的多巴胺（DA）含量和DA受体的数目也一并减少，但不出现症状。这是因为存活的DA细胞通过其代偿机制增加DA的合成，以满足人体在生理上的需要。当DA神经元丢失≥80%以上、纹状体DA含量减少超过80%时或代偿机制衰败或加速老化，即可出现PD症状。研究证明，导致老化加速的促诱发因素较多，最常见的是氧化应激亢强和某种基因酶或线粒体功能缺陷。因为随着老化神经细胞内单胺氧化酶（MAO）含量居高不下，可能为促发因素。为此，Joseph等人就这一过程总结为：“PD患者的某种基因酶或线粒体功能缺陷，加之年龄、环境因素（感染、毒物的接触－MPTP）→抗氧化功能降低→铁蛋白减少→铁离子增加→氧化应激过度→自由基生成增加聚集→DA细胞变性死亡→多巴药物摄人→多巴代谢产物（6－OHDA、苯醌、H_2O_2）积聚→加速DA细胞凋亡或死亡。

（三）氧化应激和自由基过度的损害

基底节是脑代谢中最活跃的部位之一，它对于某些化合物或有害的代谢产物极为敏

感，故易发生变性死亡。随着年龄的增长，一般是50岁以后，体内单胺氧化酶—B（MAO-B）系统活性亢强，而抗氧化系统，包括酶系统和非酶系统功能均降低，加速了氧化反应速度，增加了毒性产物在细胞内积聚，导致细胞死亡或凋亡。另外，在存活的DA神经细胞代偿性增加DA的合成过程中，活性过强的MAO-B使DA的代谢速率超过正常人数倍，同时也产生了大量的苯、醌、6-羟基多巴（6-OHDA）和以H_2O_2为主要成分的自由基。这些物质在铁和还原型谷胱甘肽（GSH）的催化下可成为有毒的羟自由基，直接影响线粒体的功能，是原本已有缺陷的能量代谢进一步加重，加速细胞死亡。研究已知，当给予动物或人服用大量多巴制剂后，基底节区的6-OHDA、H_2O_2等自由基浓度明显高于未服用药物组。同时还发现，在老年人和PD患者的黑质致密带和纹状体区铁含量增加40%，而与铁离子结合的铁蛋白减少20%~50%以上，铁的增加又可促使氧化应激过度，毒性产物增多。

（四）环境与毒物

环境与毒物可能与PD发病有关的认识是始于八十年代中期。研究者们发现，较长时间接触农药、杀虫剂和饮用井水与PD发病有较密切的相关性，特别是Langstom用1-甲基-4-苯基-1，2，3，6-四氢吡啶（MPTP）在动物身上诱发出PD之后，使研究者们推测PD的发病可能与环境毒物有关，同时对氧化应激过度与自由基毒性在PD病程中可能起着重要作用有了更进一步的认识。MPTP是一种嗜神经样毒性化合物，目前发现有许多类似MPTP样物质，如N-甲基-4-苯基吡啶离子（MPP^+）、四氢罂粟碱（THPV）、β-甲基-氨基-丙胺酸（BMAA）及6-OHDA。这些物质进入脑内后可选择性破坏黑质致密部的DA神经元。其机制是MPP^+样物质被神经终端摄取后与神经色素（Neuromelanin）结合后进入线粒体，它可通过抑制线粒体复合体I（Complex I）的功能，使三磷酸腺苷（ATP）合成抑制，还原辅酶Ⅰ（NADH）及乳酸堆积，细胞内钙离子浓度急剧变化，谷胱甘肽酶（GSH-x）合成减少，氧自由基生成过多。而PD患者因MAO-B系统活性亢强加剧了这一过程，故临床出现了PD的不可逆性病程变化特点。环境因素虽受到重视，但不能完全解释发病的全部过程。

其他还有病毒感染因素。有人对40多种可以侵犯CNS的病毒的抗体滴度进行了研究，但未能证实。Abramsky（1978）提出免疫学异常与PD发病有关，近来有些研究结果支持这种观点，如发现患者CSF中存在抗DA能神经元抗体，细胞免疫异常等，但至今未达成共识。

二、病理与病理化学

PD的病理学应包括组织病理学和病理化学，近几年后者研究的内容不论是从广度还是深度均远大于前者。

（一）组织病理学改变

在Parkinson首次描述本病大约100年后，Tretiakoff发现PD患者的中脑黑质中含有色素的神经细胞有明显的特异性变性、脱落、消失。此后，又有人发现并确认PD的病理改变主要位于黑质，而且主要是黑质致密带的DA细胞，而不含色素的网状带细胞则相对残存。直到1925年，Foix和Nicolesco经反复研究后才发现PD患者的病理变化不仅仅限于黑质，其脑干的蓝斑核、迷走神经背核、中缝核等含有色素的神经细胞群均有明显的变性、

脱落，苍白球、壳核、尾状核等也有明显的改变。近期研究发现，除以上部位发生病变外，丘脑底核、下丘脑、延髓、中脑水管周围、第三脑室周围、大脑皮质和脊髓的交感神经节也有改变。镜下观察到的主要是黑质DA细胞和蓝斑核细胞色素沉着、色淡，巨噬细胞内含有神经元黑色素颗粒，以及异性细胞增生等。PD的另一个病理学特征是Lewy体，这一小体是Lewy（1913）发现并记载。Lewy小体是在残存的神经细胞内嗜酸性包涵体，是由细胞浆内蛋白质组成的玻璃样团块，中央有致密的核心，周围有细丝状晕圈（filamentous halo）。在一个脱落的细胞内有时可见多个大小不等的Lewy小体，该小体可见于细胞脱落明显的细胞核团内。过去认为Lewy小体的发生与PD的病因可能有关，但近年来的研究发现Lewy小体仍是由正常的细胞成分组成并非是由致病物或生物因子引起。需注意的是近来报告的Lewy体病，也称谓Lewy痴呆（LBD或DLBD），其病理特征是额顶颞叶呈轻、重度萎缩，枕叶不受累，边缘叶及边缘系统受累明显，黑质、蓝斑核色素脱失，着色变浅，胶质细胞增生，残存的神经细胞内含有较多量的Lewy小体。

（二）生化学改变

从神经生化学角度看，与PD发生有直接关系的生化学改变是DA递质的减少。正常人脑内纹状体内含有多种神经递质，其中以DA和其代谢产物高香草酸（homovanillic acid，HVA）含量最多。在PD患者纹状体的DA含量越少，临床症状就越重。近期研究发现，除DA含量减少外，5－羟色胺（5－hydroytryptamine，5－HT）及去甲肾上腺素（norepinephrine，NE）以及γ－氨基丁酸（GABA）的含量也下降。DA含量减少主要是由于DA神经元数量减少，合成不足，也可能与DA的氧化分解加速有关，或两者兼有之。DA合成的调速酶主要是酪胺酸羟化酶（tyrosine hydroxylase，TH），TH催化儿茶酚胺，再经多巴胺脱羧酶脱羧转化成DA。正常情况下在限速酶的作用下DA和NE可互相转化，以代偿补充某一不足，病态情况下这一转化障碍。相反的是分解DA的MAO和儿茶酚氧位甲基转移酶（catechol－O－methyltransferase）的活性增强，特别是MAO－B活性增高使DA分解加剧，同时也可产生大量的毒性物质，如羟、锟自由基、6－OHDA及兴奋性氨基酸等。这些物质的聚集可进一步加速或诱导DA细胞凋亡或死亡。

三、临 床 表 现

PD主要发生于中老年人，以60～70岁为发病高峰年龄群，震颤、肌强直、运动不能（或运动减少）与姿势反射障碍是PD的主要表现。而不论如何治疗，慢性进展性病程、数年后多数患者需要帮助是其固有的临床特点。根据PD的典型表现及对多巴药物的正性反应，一般可以作出明确的诊断。但是，对于某些亚临床症状或非典型病例在早期确难以认识，而早期确诊、早期治疗对后期生活质量有着重要影响，这也是目前临床学界研究的重点。对于大部分患者和临床医师来说很难肯定和判定PD的发病日期、首发症状以及肯定动作缓慢、震颤是PD的成分距该症状出现的时间。据资料报告和我们自己的资料推测PD的临床前期症状可能有3～5年之久，为此我们将PD症状分为临床前期症状和临床期症状。

（一）临床前期症状

最早提出临床前期症状仅见于Fletcher（1973）等人的报告，但他们提出的这些症状至今尚未得到人们的重视。这些症状主要包括以下两方面：

1. 感觉异常 事实上，早在 Parkinson《震颤麻痹》一书中就描述“部分 PD 病例在其运动症状出现之前可出现风湿样疼痛”，同年 Charcot 也对 2 例 PD 患者作了同样的描述。直到 70 年代，Fletcher 和 Snider 等人才对 PD 的临床前期症状及感觉障碍作了比较详细的描述。到 80 年代，William 等人结合电生理学对感觉障碍进行了分类，他报告的感觉症状主要表现为患肢关节处无缘由的麻木、刺痛、蚁行感和烧灼感，以腕、踝处为主，开始多为间歇性或游走性，后期表现为固定性。常规神经系统查体无明显客观感觉异常，电生理检查可见部分病例的体感诱发电位（SEP），特别是下肢的潜伏期和传导时间延长。到 90 年代初，我们对 150 例患者作了回顾性调查，结果是全部患者不同程度的在 PD 临床症状出现前体验过患肢感觉异常，而且这种异常可一直持续下去，但与运动障碍不成平行关系。电生理检查主要是体感、皮层诱发电位有皮层延搁（centre delay）和传导延迟及潜伏期延长。

2. 不宁肢与易疲惫 除主观感觉异常外，约 1/2 患者在早期曾体验过患肢难以描述的酸、胀、麻木或疼痛等不适感，而且这种不适感多在劳累后的休息时发生或明显，经敲、捶打后可缓解，酷像不宁肢综合征的表现。另则，部分患者的患肢易出现疲劳感，特别是上肢的腕关节、肩关节，下肢的踝关节和膝关节，当劳累后这些部位可出现难以发现的轻微震颤。对这些症状开始时服用一般镇痛药可有效，数月后则无作用。此时服用多巴药物后可出现明显疗效。

（二）临床期症状

首发症状存在着明显个体差异，据统计主观感觉异常为（85%）、震颤为（70.5%）、肌僵直或动作缓慢为（19.7%）、失灵巧和（或）写字障碍为（12.6%）、步态障碍为（11.5%）、肌痛痉挛和疼痛为（8.2%）、精神障碍如抑郁和焦虑紧张等为（4.4%）、语言障碍为（3.8%）、全身乏力或肌无力为（2.7%）、流口水和面具脸各为（1.6%）。

1. 震颤 震颤是 PD 的主要症状之一，个别病例也可无震颤，其机制是受累肌群与拮抗肌群规律性、交替性不协调活动所致。早期常表现在肢体远端，始于一侧，以上肢的手部震颤为多见，部分患者始于下肢的膝部。当伴有旋转的成分参与时，可出现拇、示指搓丸样震颤。震颤频率一般在 4～8Hz，静止时出现，大力动作时停止，紧张时加剧，睡眠时消失。经数年后累及到同侧上下肢或对侧，严重者可出现头部、下颌、口唇、舌、咽喉部以及四肢震颤。后期除静止性震颤外，还可合并动作性或姿位性震颤。

2. 肌强直 肌强直是 PD 的主要症状之一，主要是由于主动肌和拮抗肌均衡性张力增高所致。如果在被动运动中始终存在则被称之为“铅管样强直或张力”，若同时伴有震颤时，被动运动时可感到有齿轮样感觉，则称之为“齿轮样强直或张力”。肌强直最早发生在患侧的腕、踝，特别是患者劳累后，轻缓的被动运动腕、踝关节时可感到齿轮样肌张力增高。由于肌张力的增高，可给患者带来一系列的异常症状，如瞬目、咀嚼、吞咽、行走等动作减少。

3. 动作缓慢或运动不能 PD 患者的运动缓慢或不能是致残的主要原因。运动减少或不能主要包括运动的启动困难和速度的减慢，多样性运动缺陷，如瞬目少、面无表情，运动变换困难，运动不连贯或突然终止。过去认为 PD 的运动不能是由于肌强直所致，事实上两者并无因果关系。现已初步证明，PD 的运动减少和不能是一个很复杂的症状，它主要和皮质下锥体外系的驱动装置功能或锥体外系下行运动激活装置障碍有关。因为对运动

不能的患者进行手术治疗后，肌强直症状明显改善，但其运动频度并非像服用多巴药物后成一致性改善。

4. 姿势反射障碍 姿势反射障碍是带给PD患者生活困难的主要症状，它仅次于运动减少或运动不能。姿势反射障碍的最典型症状是行走时易跌倒，早期可表现为退步困难，行走时无连带运动，如躯体前倾、双臂弯曲无摆动，步履小而快，慌张而不能停顿。晚期可出现四肢能运动，但不能翻身、前起坐立。目前对PD患者这种固有的姿势反射障碍的机制尚无明确解释，有人认为该症状主要与苍白球经丘脑至皮层的传出环路损害有关。

5. 其他症状 PD患者除以上四主征外，还多伴有自主神经功能紊乱的症状，如易汗、皮脂腺分泌多而油腻，唾液多而黏稠，惧热怕冷，小便淋漓、大便干结，少数病例可有下肢浮肿。大部分患者还伴有高级神经功能紊乱症状，如进行性痴呆、抑郁、睡眠障碍、上腹饱胀、食欲减退、周身乏力疼痛、性欲减退等。

（三）辅助检查

1. 常规实验室与神经生化检查 血常规、生化、脑脊液常规检查正常。血清肾素活力降低、酪氨酸含量减少；黑质和纹状体内NE、5-HT含量减少，谷氨酸脱羧酶（GAD）活性较对照组降低50%；CSF中GABA也下降。CSF中DA和5-HT的代谢产物HVA含量明显减少。尿中DA及其代谢产物3-甲氧酪胺、HVA和肾上腺素、NE也减少。

2. 神经影像学 脑CT、MRI检查无特殊改变。正电子发射计算机断层成像（Positrion emission tomography，PET）检查，如用荧光多巴（Fluordopa）、^{14}C-2-去氧葡萄糖或^{15}O标记氧、^{133}氙吸入作PET扫描。发现PD患者脑血流较对照组减少，用L-多巴后增加10%～80%。单侧性PD的基底节区代谢不对称是其特征性表现。用^{18}F-6-氟L-多巴PET检查发现纹状体内DA合成和储蓄的能力下降等。

3. 神经电生理学 常规脑电图描记正常，脑诱发电位可有非特异性异常改变。近几年研究报道较多的是事件相关电位（ERP）和体感（SEP）及视觉诱发电位（VEP）。多数报告认为PD患者大约1/2患者可有ERP异常，约1/3患者的SEP和VEP异常。这些非特异性电生理学改变的价值则趋向于与认知功能障碍或递质异常有关。

4. 多巴胺转运蛋白 多巴胺转运蛋白（dopamine transporter，DAT），又称之为DA转运体，是近几年研究发现的早期诊断PD的特异性敏感性物质。该物质位于中枢DA能神经元的突触前膜，是一种膜蛋白，属于Na^+、Cl^-依赖性膜转运体基因家族。该物质的检测主要通过功能显象技术，利用PET或SPECT设备和示踪标志物检出。目前最常用的显象DAT的示踪物为TRODAT—1，可用^{99m}Tc标记，其次是β—CIT，它只能用^{123}I或^{11}C进行标记。检测DAT的价值在于它不仅能帮助早期诊断，还有助于判断病情的发展。

四、诊断与鉴别诊断

（一）PD的诊断与鉴别诊断

典型的原发性帕金森病（IPD）诊断并不困难，主要根据中老年人多见，隐袭性起病，缓慢进展，逐渐加重，以震颤、肌强直、动作缓慢、运动减少和步态异常为主要临床特点，结合"面具脸"、"搓丸样手"、"慌张步态"等特殊姿势，一般能及时作出正确的诊断。而目前临床诊断主要是依赖对患者运动功能的体检和对多巴药物的反应来确定，故在疾病的早期，特别是对哪些症状不典型者，仍有18%～23%的误诊率。对此，最近有作

者提出：PD的临床诊断与病理诊断的符合率仅为75%～80%。经测定，基底节DA的消耗要到80%～90%，才会有PD的临床症状，因而提出检测基底节区的多巴胺转运体(DAT)有可能成为PD早期甚至亚临床诊断的客观指标，使得早期的治疗干预成为可能。关于PD的诊断与鉴别诊断标准现已有较多文献报告，在此不再赘述。仅就国内外常用的诊断与鉴别诊断和分类介绍如下：

1. 原发性帕金森病（IPD）的诊断（王新德执笔1984年10月全国锥体外系会议制定）

(1) 至少要具备下列四个典型的症状和体征（静止性震颤、少动、僵直、位置反射障碍）中的二个；

(2) 是否存在不支持诊断IPD的不典型症状和体征，如锥体束征、失用性步态障碍、小脑症状、意向性震颤、凝视麻痹、严重的植物神经功能障碍、明显的痴呆伴有轻度锥体外系症状；

(3) 脑脊液中高香草酸减少，对确诊早期帕金森病（PD）和特发性震颤（ET）、药物性帕金森综合征与PD是有帮助的。

一般而言，ET有时与早期IPD很难鉴别，ET多表现为手和头部位置性和动作性震颤而无肌张力增高和少动。

2. 继发性帕金森综合征（SPDS）的诊断

(1) 药物性PS（MPS） 药物性PS与IPD在临床上很难区别，重要的是依靠是否病史上有无服用抗精神病药物史。另外，药物性PS的症状两侧对称，有时可伴有多动症侧会先出现症状。若临床鉴别困难时，可暂停应用抗精神病药物，假若是药物性，一般在数周至6个月PS症状即可消失。

(2) 血管性PS（VPS） 该征的特点为多无震颤，常伴有局灶性神经系统体征（如锥体束征、假性球麻痹、情绪不稳等），病程多呈阶梯样进展，L-多巴制剂治疗一般无效。

3. 症状性帕金森病综合征（异质性系统变性）的诊断

(1) 进行性核上性变性 有时与帕金森病很难鉴别。进行性核上性麻痹的临床特点主要为动作减少，颈部强直并稍后仰及假性延髓麻痹和向上凝视麻痹。

(2) 橄榄桥脑小脑萎缩 原发性帕金森病应与本病进行鉴别。橄榄脑桥小脑变性临床也可表现为少动、强直、甚至静止性震颤。但多同时有共济失调等小脑症状。CT检查亦可见特征性的改变。血谷氨酸脱羧酶活力减低。

(3) 纹状体黑质变性 本病与原发性帕金森病很想象，临床上很难鉴别，主要依靠病理诊断。若临床上L-多巴治疗无效时，应考虑纹状体黑质变性可能。

(4) Shy-Drager位置性低血压综合征 Shy-Drager位置性低血压综合征的临床表现为位置性低血压、大小便失禁、无汗、肢体远端小肌肉萎缩等。有时也可伴有帕金森病综合征。若临床发现患者有帕金森病综合征和轻度植物神经障碍症状，就需要与原发性帕金森病鉴别。

(5) 痴呆 痴呆伴有帕金森综合征不罕见。①Alzheimer病：晚期Alzheimer病除痴呆外，尚有锥体外系症状，如少动、强直和口面多动。另外由于帕金森病甚至早期也可伴有痴呆，因此需依靠随访对两者进行鉴别；②正常颅压脑积水：本病表现为步态障碍、尿失禁和痴呆。有时也可出现帕金森病的症状，如少动、强直、和静止性震颤等。CT检查对鉴别有帮助。放射性核素脑池造影对诊断正常颅压脑积水也有重要意义。

（6）遗传变性疾病　①苍白球－黑质色素变性病（Hallervorden－Spatz disease）；②Huntinton舞蹈病；③Lubag（X－连肌张力失常－PDS）；④线粒体细胞病伴纹状体坏死；⑤神经棘红细胞增多症（β－脂蛋白缺乏症）；⑥肝豆状核变性（Wilson病）。原发性PD在这些临床类型中占总数75%～80%；继发性（或症状性）PD相对少见；遗传变性病与帕金森叠加综合征占10%～15%。

对大多数已有明显的动作缓慢、减少、肌强直、震颤的中老年患者均会被考虑到IPD，而对那些早期或症状不典型的病例有时确会被误诊。为此，Takahashi等（1992）和Calne等（1992）提出IPD早期诊断的必要条件和删除条件的初步标准（表21-1、21-2）。

表21-1　IPD的诊断和删除标准（Takahash　1992）

原发性PD在临床上至少在三个症状中有两个症状，即震颤、肌强直、动作徐缓，并要包括和删除下列情况：

1. 没有可找到的病因；
2. 锥体外系损害不能有腱反射亢进和Babinski征；
3. 没有下运动神经元损害；
4. 无凝视障碍，或仅限于向上凝视可能有眼睑下垂；
5. 仅限于轻微的自主神经功能障碍，不能造成反复的昏厥，并应除外药物性自主神经障碍。

表21-2　诊断不同阶段的IPD的标准（Calne等　1992）

IPD的范畴

■ 临床上可考虑（clinically possible）

■ 临床上可能（clinically probable）

■ 临床上肯定（linically definite）

再加上实验室支持上述任何一类

临床上可考虑IPD的标准

任何一种：——静止性震颤
——强直
——动作缓慢

临床上可能为IPD的标准

任何两种：——静止性震颤
——强直
——动作缓慢
——姿势反射障碍

或上面任何一种伴有头三个中任何一个不对称分布的表现

临床上肯定IPD的标准

任何三种：——静止性震颤
——强直
——动作缓慢
——姿势反射障碍

或上面任何两种伴有前三种任何一个不对称分布表现

支持IPD的实验室资料

阳性发现（特别是PET）合并临床上可考虑、可能、肯定

（二）PD 的临床分类与分型

PD 的临床分类与分型 I（王新德执笔 1984 年 10 月全国锥体外系会议制定）

1. 原发性（帕金森病，即震颤麻痹 IPD）

（1）按病程分型 ①良性型：病程较长，平均可达 12 年运动症状波动和精神症状出现较迟；②恶性型：病程较短，平均可达 4 年。运动症状波动和精神症状出现较早；

（2）按症状分型 ①震颤型；②少动和强直型；③震颤少动和强直型伴痴呆型；④震颤少动和强直型不伴痴呆型；

（3）按遗传分型 ①家族性帕金森病；②少年型帕金森病。

2. 继发性（帕金森综合征、症状性帕金森综合征）

（1）感染性（包括慢性病毒感染）脑炎后帕金森综合征（嗜睡性脑炎、其他脑炎等）；

（2）中毒性（一氧化碳、锰、二硫化碳、氢化物、甲醇等）；

（3）药物性（抗精神病药物如氛噻嗪类、丁酰苯系、萝芙木生物碱及 α－甲基多巴等）；

（4）脑血管病变；

（5）脑肿瘤（特别是脑部中线肿瘤）；

（6）脑外伤；

（7）中脑空洞；

（8）代谢性（甲状腺功能减退、基底节钙化、慢性肝脑变性等）。

3. 症状性帕金森综合征（异质性系统变性）。

（1）进行性核上性麻痹；

（2）纹状体黑质变性；

（3）皮层齿状核黑质变性；

（4）橄榄脑桥小脑萎缩；

（5）Shy－Drager 位置性低血压综合征；

（6）痴呆（关岛帕金森－痴呆－肌萎缩性侧索硬化综合征，Jacob－Creutfeldt 病（皮层纹状体脊髓变性），Alzheimer 及 Pick 病，正常颅压脑积水）；

（7）遗传性疾病（肝豆状核变性、Hallerrorden－Spatz 病、Huntington 病、脊髓小脑黑质变性等）。

PD 的临床分类与分型 II 见表 21-3。

表 21-3 PD 的临床分类与分型 II

Ⅰ型 脑炎后；

Ⅱ型 原发性：A 震颤为主；

B 运动不能和以肌强直为主。

Ⅲ型 家族型

A 伴有染色体显性遗传性疾病的帕金森综合征：

1. 与特发性震颤有关的帕金森综合征；
2. 与橄榄体－脑桥－小脑萎缩有关的帕金森综合征；
3. 与忧郁有关的帕金森综合征；
4. 伴有周围神经病的家族性帕金森综合征。

（续表）

B　伴有染色体隐性遗传疾病的帕金森综合征
1．家族性运动不能－肌强直综合征
2．家族性隐性震颤综合征
3．家族性少年型帕金森综合征
4．谷氨酸脱氢酶缺乏的隐性橄榄体－脑桥小脑萎缩症
Ⅳ型　症状性
A　伴有多系统萎缩的帕金森综合征
1．进行性核上性麻痹
2．Shy－Drager综合征
3．关岛帕金森痴呆
B　已知病因的帕金森综合征
1．锰诱发的
2．药原性
3．MPTP和其他吡啶物质引起
4．一氧化碳中毒
C　机械因素引起的帕金森综合征
1．外伤
2．占位性病变

（摘自Vinken．handbook of clinical Neurology．1986）

（三）病情程度评定量表

1．准确评定病情的意义

（1）有助于确定药物治疗剂量和评价治疗效果；

（2）能客观的观察疾病的病程变化；

（3）提供临床比较研究资料和数据；

（4）评定结果有助于PD临床讨论和交流。

2．评定量表的使用技巧

（1）无论哪种量表对患者能力的评估都需要依靠医师参与判断。因此，会存在某种程度的主观成分，具有相对客观性。

（2）评估日常活动的失活动能力（如床上翻身需要帮助）主要是由患者或其亲属提供信息，尚无客观的量表。

（3）测量器械可准确测量某一症状或体征（如强直、震颤），但由于价格昂贵、操作不够简便。事实上，这些测量器械很少应用。

（4）几个量表能给参与的医师判断患者病情、特别是判断疗效平均值提供方便。

3．PD病情程度的临床评分　主要是根据患者的震颤、肌张力、运动频度和日常生活能力等综合情况进行评判，目前临床上常用的有3级和4级评分多种方法。现仅就国内外较常用的Webster10项评分法和震颤及肌张力的评定量表做一一介绍，以供读者参考。

Webster10项评分法分为10项临床指标，根据程度分为正常＝0分，轻＝1分，中＝2分，重＝3分。最后把10项症状的分数相加，10分以下者为轻症患者，11～20分为中等度患者，21～30分为重度患者。具体评判方法如下：

Ⅰ双手动作减少（包括书写）

（0）无影响；

(1) 通过患者时用工具，扣纽扣，或用手写字，发现旋前→旋后动作减慢；

(2) 一侧或两侧旋前→旋后速率中等减慢，上述手的功能有中等障碍，书写时有明显障碍，及有"小字征"；

(3) 旋前→旋后速率严重变慢，不能书写或扣纽扣，使用工具极度困难。

Ⅱ肌强直

(0) 无发现；

(1) 颈和肩发现有强直，一手臂或二手臂有轻度静止强直，但活化现象（activation phenomenon）存在；

(2) 颈和肩中等强直，有明显的静止性强直，但在用药可逆转；

(3) 颈、肩严重强直，强直现象不能被药物所逆转。

Ⅲ姿势

(0) 正常；

(1) 开始有僵直姿势，头有轻度俯屈；

(2) 头有轻度俯屈，站立时肘关节屈曲，单手的位置仍处在腰以下；

(3) 头有严重俯屈，站立时肘部屈曲明显，致手已处在腰以上位置，指间关节伸直、拇指内收，膝关节屈曲。

Ⅳ行走时两手摆动

(0) 行走时两手摆动良好；

(1) 手臂摆动幅度有肯定的减少；

(2) 一手臂无摆动；

(3) 两手臂无摆动；

Ⅴ步态

(0) 跨步距离正常可自然转身；

(1) 跨步距离轻度缩短，走路时有一足拖地，转身缓慢；

(2) 跨步距离中等缩短，走路时有明显的拖地现象；

(3) 步伐极小，曳移步态，用脚趾或脚尖走路，转身极慢。

Ⅵ震颤

(0) 无可见震颤；

(1) 静止或行走时在肢体或头部可见有轻度震颤现象；

(2) 手、头或其他肢体有较严重但不持续的震颤；

(3) 有严重且持续存在的震颤，无法书写、进食。

Ⅶ面容

(0) 正常；

(1) 口闭合，开始出现焦虑或忧郁面容；

(2) 表情呆板，口唇有时分开，有流涎，焦虑忧郁表情明显；

(3) 明显假面具样面容，平时口张大，有严重的流涎。

Ⅷ坐、起立运动

(0) 正常；

(1) 坐、起立动作单独完成，但比正常人略差，或用手略支撑才能完成；

(2) 坐、起立动作需要二手支撑才能完成；

(3) 坐、起立动作在双手支撑下也不能完成，或仅能勉强完成。

Ⅸ言语

(0) 清楚、易懂；

(1) 讲话开始出现音量降低，走音，无共鸣，但能听懂；

(2) 讲话身声音明显降低，高低音不分，音节不变，开始有构音障碍，呐吃；

(3) 讲话声音极低，且难听懂。

Ⅹ自我照顾（生活自理能力）

(0) 无任何障碍；

(1) 能自我照料及独立生活，活动速度减慢，但尚能胜任工作；

(2) 活动明显减慢，有些动作需要帮忙，如床上翻身、起坐等；

(3) 不能照料自己，生活不能自理。

4．肌张力评分方法　尽管目前可以用神经电生理方法对肌张力进行检查，但通常仍需临床医生对肌肉屈伸时的阻力感受而作出评估。要做到对肌张力定量判断非常困难，因为检查肌张力既取决于患者的合作，如患者能否充分放松肢体、患者情绪是否稳定，又依赖于检查者的检查技巧和手法，如被动运动的速度、力量、部位等，以及检查时的环境、温度。为此介绍以被动关节活动范围（Passive range of motion，PROM）检查为基础，来对肌张力进行判断方法。

(1) 被动运动范围评定法（Passive range of motion，PROM）　将肌张力增高按轻、中、重分级：

1) 轻度　方法：在肌肉最短位置上开始作PROM，到运动范围（ROM）后1/4，即肌肉伸长位置接近最长时出现抵抗和阻力；

2) 中度　方法同上，但在PROM中1/2处即可出现抵抗和阻力；

3) 重度　方法同上，但在PROM中1/4处即可出现抵抗和阻力。

(2) Ashworth分级法　为在PROM基础上对肌张力进行分级：

0级　无肌张力增加；

Ⅰ级　肌张力轻度增加，受累部分被动屈伸时，在ROM之末时出现最小阻力或出现突然阻力增加及消失；

Ⅰ$^{+}$级　肌张力轻度增加，通过ROM大部分时，肌张力明显增加，以后均呈现最小阻力；

Ⅱ级　肌张力明显增加，通过ROM大部分时，肌张力均明显增加，但受累部分仍能较容易的被动运动；

Ⅲ级　肌张力严重增高，被动运动困难；

Ⅳ级　肌僵直，受累部分被动屈伸时呈现僵直状态而不能动。

五、治　疗

帕金森病通常诊断并不困难，但治疗颇为棘手，不仅病例个体差异较大、而且症状易复发波动，无法根治。当今主要治疗目标仍是最大程度的减轻患者的临床症状，改善和提高生活质量。随着研究的不断深入，人们发现PD的运动障碍除了DA与Ach功能失平衡

外，其他因素也直接或间接地参与了作用。如果一味地追求多巴药物治疗而忽视了其他因素，不仅不能改善临床症状，可能还会加速DA神经细胞因内源性毒物聚集而死亡。目前，大家一致意见认为治疗PD要做到：①对症用药，控制用量，治疗方案要个体化，不宜多加品种，也不宜突然停药；②力争最小剂量取最佳效果，做到“小剂量开始、缓慢递增，细水长流、不求全效”；③长期坚持服药来改善症状；④权衡利弊，联合用药。越来越多的证据表明多巴药物的益处是补充多巴，改善临床症状，其弊处是其代谢产物、如6－羟基多巴等参与了细胞内毒性反应，可能还会加速病程的发展。

（一）目前常用药物

1.抗胆碱能药　PD患者DA的缺乏引起Ach相对敏感，所以抗胆碱能药物可改善PD症状。中枢性抗胆碱药物有安坦、苯托品、安克痉（Biperiden）、地西泮和卡马特灵。传统上，抗胆碱药主要用于年龄≤65岁，认知情况尚好，震颤为主的患者。抗胆碱能药副反应常见并因此限制其临床使用，主要副反应是对老年人的记忆力损害、急性精神错乱和幻觉。加速衰老和痴呆也是中枢毒性作用，运动障碍亦有报道。安坦（artane）剂型：2mg/片。

2.多巴胺受体促动剂　该药抗PD的详细机制尚不清楚，多数学者认为它可增加DA释放，阻断DA重摄取，刺激DA受体，且可能有周围性抗胆碱能成分。在无对照组研究中，发现2/3单独接受金刚烷胺治疗的PD患者，震颤、运动不能、强直症候均得到不同程度的改善。金刚烷胺是一种N－甲基－D－天门冬氨酸（NM－DA）受体拮抗剂。离体研究表明金刚烷胺具有神经元保护作用。回顾性临床研究提示长期应用金刚烷胺可延长PD患者生存寿命。临床观察可见金刚烷胺有助于治疗顽固性运动障碍，推测可能是通过阻断苍白球内部谷氨酸神经递质而起作用。金刚烷胺常单独用于轻、中度运动不能、震颤，晚期患者较少使用。它与其他抗PD药物联用有可能增加对中枢神经系统的毒性作用，与抗胆碱药合用尤其常见，临床主张单独或交替使用。金刚烷胺剂型：0.1/片。

3.L－多巴类　L－多巴是至今控制PD最有效的药物，临床常与脱羧酶抑制剂（卡比多巴、苄丝肼）联用，目的是减少L－多巴在脑外转化为DA引发副反应。在PD发病过程中，纹状体DA能神经元终末逐渐减少，减弱了DA能神经元末端对血浆DA浓度波动的缓冲作用。正常情况下，纹状体DA受体接受稳定的、持续的DA刺激，当DA受体对波动性刺激不能正确反应时，即引起运动症状波动和运动障碍。根据这一理论，持续稳定的多巴类药物刺激应能防止或减轻PD患者运动并发症的发生，但多数临床试验研究表明是失败的。目前生产的L－多巴缓释片尚不能真正提供DA受体的连续稳定刺激。左旋多巴（L－Dopa）剂型：0.25/片，2～3次/d。目前，在许多国家用L－多巴治疗帕金森病的方法已被淘汰。但由于该药价廉，在我国的一些欠发达地区仍在使用。

复方多巴制剂：

美多巴（Madopar＋苄丝肼）瑞士罗氏公司（Roche）产品。国产商品名为多巴丝肼。

标准型（standard）美多巴250’由L－多巴200mg和苄丝肼50mg混合而成。是目前临床上治疗PD最主要的剂型。

美多巴“快”（dispersible）这是一种新型的美多巴剂型，适用于起效慢、吞咽困难、晨僵的PD患者，也适用于PD的诊断性试验药物。

息宁（Sinemet＋卡比多巴）为美国默沙东（merck）公司的产品。国内为卡比多巴

(50mg) 和L-多巴 (200mg) 混合的控释制剂。该药基本特征与美多巴相似。区别在于该药是控释剂，因此起效较美多巴慢，但药效维持的时间一般较美多巴长。另外，若将美多巴标准片转换为息宁控释片，剂量应比美多巴标准片增加30%。

4. 多巴胺受体激动剂 DA受体激动剂是一类在分子构象上同DA相似，能直接作用于DA受体的药物。主要指溴隐停、培高利特 (Pergolide)、麦角已脲 (Lisuride) 和阿朴吗啡等。多数学者对这类药发生兴趣是因为它有避免L-多巴治疗相关的并发症的可能。最近有3种新的DA受体激动剂正试用于临床，即卡麦角林 (Cabergoline, Ca)、累匹利洛 (Ropinile, R0)、Pramipexole (Pra)。卡麦角林是一种长效麦角DA受体激动剂，单独用于PD的治疗或作为L-多巴治疗的辅助药物，能改善L-多巴治疗相关的运动症状波动和运动障碍。卡麦角林与多巴合用可显著减少多巴的用量，卡麦角林单独运用1年发现具有与多巴治疗同等效应。累匹利洛和Pra是非麦角DA激动剂，可避免麦角相关的副反应，且可选择性刺激D2和D3受体，累匹利洛不刺激α和β肾上腺素能受体、GABA受体、5-HT_1、5-HT_2受体。从理论上说，DA受体激动剂具有以下优点：①DA受体激动剂不需经过代谢转化直接作用于纹状体DA受体而发挥药理作用。因此，与DA能神经元变性无关，此外，它具有潜在的直接刺激DA受体亚单位的可能，可增加PD疗效，减少副作用；②与L-多巴相比，循环血液中氨基酸不影响DA受体激动剂的吸收和脑内转移；③大多数DA受体激动剂作用时间较L-多巴长，单独应用可能给DA受体更加稳定持久的刺激；④DA受体激动剂不发生氧化代谢，因此不产生氧自由基，不诱发氧化增强。DA受体激动剂的副作用主要包括恶心、呕吐、体位性低血压和精神异常。这些症状多见于治疗初期，历时数天至数周。因此，临床以很低剂量开始，逐渐缓慢增加剂量至理想的疗效为止。年龄较大或认知障碍的患者更有可能出现精神异常反应，更应该慎用。

溴隐亭 (bromocriptine)：剂型：2.5mg/片；

协良行 (celance)：剂型：1mg/片；250μg/片；50μg/片；

培高利特：剂型：50μg/片；

这两种药物是80年代后期问世的新型DA能受体激动剂。起始剂量可为50μg/d，逐渐加量，维持剂量可达3mg/d。但国人所需的维持剂量可明显低于国外的报道。

泰舒达：剂型：50mg/片

用法与其他类型受体激动剂基本类似，常规剂量50mg/次，一天2~4次。

5. 儿茶酚胺邻甲基转移酶抑制剂 (COMTI) 常用的是恩托卡朋 (Entacapone En) 和托卡朋 (Tolcapone ToD)，该药在国内已临床用于多巴药物的辅助治疗。恩托卡朋和托卡朋可抑制周围性儿茶酚胺邻甲基转移酶，也有温和的中枢效应。在PD治疗中，恩托卡朋主要通过抑制周围性多巴转化为3-OMD发挥疗效。因此，恩托卡朋增加L-多巴的生物效应，减少3-OMD形成，增加多巴进人脑内。药物动力学研究表明，恩托卡朋和托卡朋与L-多巴合用较单独应用L-多巴可提供一个更加稳定的、持久的多巴血浆浓度，消除纹状体DA受体的波动性刺激，这有利于改善血浆多巴浓度波动所致的运动障碍，减少运动并发症的风险。临床上，恩托卡朋对有运动症状波动和无运动症状波动的PD患者均具有抗PD作用。恩托卡朋I耐受性好，使用方便，最常见的副作用是运动障碍。在已发生运动障碍的患者，它可减少20%~30%L-多巴的用量。在托卡朋的治疗中，少数可出现严重腹泻、肝脏转氨酶升高。答是美 (Tasmar，化学名为托卡朋 Tolcapone)，剂型：

200mg/片。

6. 神经元保护剂（COMBI） 神经元保护剂可作为一种调节剂，保护易损伤的神经元，减轻或阻止疾病进展。单胺氧化酶B抑制剂丙炔苯丙胺（Selegiline, Se）是临床PD治疗中常用的神经元保护剂。大量动物实验研究表明丙炔苯丙胺可阻止1-甲基-4-苯基-1、2，3，6-四氢吡啶（MPTP）诱导的PD症候的发展，具有肯定的运动神经元保护作用，丙炔苯丙胺的神经元保护作用与抑制单胺氧化酶B有关。丙炔苯丙胺可阻断多巴氧化代谢中氧自由基的形成，提高谷胱甘肽过氧化物酶和超氧化物歧化酶的生物活性，增强Bcl-2、Bclxl的表达，拮抗神经元病理性凋亡的发生。丙炔苯丙胺初始治疗可以减小PD进展期L-多巴、DA激动剂的用量。且L-多巴与丙炔苯丙胺联合应用较单独运用L-多巴剂末现象发生率明显降低。丙炔苯丙胺具有很好的耐受性，临床试验用于PD的初始治疗一般为5mg/qd，清晨服用，1周后可增至5mgBid，中午加服1次。丙炔苯丙胺日用量以不超过10mg为宜。因为大剂量丙炔苯丙胺可诱发非选择性单胺氧化酶抑制，具有发生致命性低血压的危险。与动物实验研究不同，临床前期研究丙炔苯丙胺的神经元保护作用只需低剂量。诱发神经精神障碍是最常见的副作用，尤其是老年患者和认知损伤的PD患者。DA受体激动剂的神经元保护作用与降低多巴胺代谢过程中氧自由基的产生和直接的抗氧化、清除超氧化物、羟自由基和一氧化氮自由基有关。但DA受体激动剂的临床评估试验正在进行，因为VitE也有抗氧化作用，它可以阻抑线粒体功能损伤、兴奋毒性作用、钙超载以及细胞因子损害作用。根据目前关于PD发病机制的理论，VitE可能具有PD神经元保护作用，但大剂量VitE作为神经元保护剂在PD治疗中未能延缓PD的进展。

咪哆吡（L-Deprenyl, Selegiline丙炔苯丙胺）：剂型：5mg/片。其他还有一些DA能激动剂包括：阿朴吗啡和非麦角类的pramipexole、ropinirole。目前国内均尚未在临床上使用。

（二）不同时期的药物治疗建议

由于抗PD药物的品种、数量的不断增加，与抗PD药物相关的利弊关系也逐渐引起人们的重视，如L-多巴是否对DA神经细胞有毒性作用，直到现在仍有两种说法，一种是实验证明对黑质DA细胞是有毒性作用，另一种结论认为是无毒的。但在临床上是有这样经验的，即大剂量L-多巴药物能使病情明显恶化，也可加速氧化代谢，增加自由基聚集，从而使DA细胞因内源性毒而死亡。所以有关如何选择治疗PD药物，开始使用的时间、剂量的掌握已成为人们研究的热点。

（三）早期或新患者的治疗

对新确诊的PD患者，需要对病情做出全面评估。对少数症状轻微、工作不受影响的患者（Webster记分≤10分者）或Hohn-Yahr分级Ⅰ~Ⅱ级者，可通过功能锻炼、心理治疗，同时可服用少量细胞保护剂，如咪哆吡，切勿急于服用特异性抗PD药物。对已影响工作或生活的患者则应给予适当的药物治疗。至于服用何种药物，首先要考虑到患者的病情、心理和经济状况。建议选用下列几种方案：

1. 小剂量非DA能药物 首先选择抗胆碱药或金刚烷胺，对年龄和有无认知功能障碍是首先要考虑的两个重要因素。通常年龄在60岁以上或有认知功能损害的患者应避免使用抗胆碱药物或金刚烷胺。有时尽管患者年龄在60岁以上，但其症状明显，对其他药物反应不佳，也可考虑试用，但一般剂量不宜偏大。

2. 多巴药物的应用　多巴药物仍然是治疗 PD 的最好药物，特别是复方多巴. 然而使用多巴药物 5 年后，有 50% ~ 70%的患者会出现疗效减退、症状波动、运动障碍及棘手的副作用（晚期多巴衰竭），10 年后发生率可高达 80% ~ 100%，特别是中青年患者。虽然这种晚期多巴衰竭与病情发展有关，但目前研究认为与 L - 多巴代谢有直接联系。

（1）多巴药物开始应用的时间　尽量推迟应用，如果患者的症状已影响到日常生活和工作时应给予多巴制剂，对老年患者应及时足量使用，以尽快和较好的改善患者的生活质量。老年人由于体内脂肪增加而净体重减轻，而且老年人在药物动力学方面与年轻人有所不同，表现为胃部多巴脱羧酶的生物活性降低，使更多的未被代谢的 L - 多巴通过胃到达小肠而被吸收。因此老年人 L - 多巴的剂量应减少。我们的经验是首选复方多巴制剂的缓释剂型，如息宁片，关于剂量应是复方多巴中 L - 多巴的含量每天 300 ~ 600mg 就够了。另则，对年龄≤50 岁的患者，因需治疗时间长，且易出现多种副作用，应提倡联合用药，尽量推迟多巴制剂的应用。

（2）选择何种剂型　使用何种剂型应考虑患者的年龄和经济状况。年龄≥65 岁应首选息宁或美多巴，因他们受生命期限的限制，需要药物治疗的时间较短，衰减效应的机会较少，可优先考虑改善其临床症状。但他们对联合用药的耐受性较差，易产生精神智能方面的损害，因此尽可能少联合用药。对于年龄≤50 岁的患者，需长期服用多巴制剂，而且易出现多种副作用，但他们对联合用药的耐受性较好，精神智能损害的危险性较小，建议在保障患者继续工作和延迟衰减效应两方面取得平衡，可给予小剂量多巴制剂加 DA 受体激动剂或保护剂。

（3）使用剂量　使用多大剂量目前并无统一意见。但是，长期使用 500mg/d 以上的大剂量 L - 多巴似有引起更多副作用的倾向。大多数人建议以较小的剂量取得较为满意的效果为好，对于新患者复方多巴的剂量一般不应≥450mg/d 为妥。

（四）中晚期患者的治疗

中晚期患者一般指患病或用药 3 ~ 10 年，Webster 记分≥21 分，Hoehn - Yahr 分级Ⅲ级以上，并已出现明显的多巴制剂疗效衰减以及诸多棘手的多种副反应。前者是指因病情发展和长期使用多巴制剂后出现的多巴疗效减退以及症状波动、运动障碍等并发症。对这类患者应及时调整多巴制剂的用量、剂型和服用方法，增加辅助治疗和改善患者全身营养状况，切勿随意增加多巴制剂的用量。

（五）症状波动与副作用的处理

1. 症状波动的可能机制

（1）与多巴药代动力学改变有关，表现为单剂量 L - 多巴的有效时限逐渐缩短而表现的剂末现象，剂末现象因清晨症状加重而被患者首先注意—即晨僵症状。其发生机制可能与病情的发展，脑内残存的 DA 能神经元减少，对 DA 的转化和储存、释放能力减退有关。

（2）与多巴药代动力学改变无关，表现为“开—关”现象（on - off），可能与中枢的 DA 受体改变有关。对症状波动的药物处理原则包括：提高多巴制剂的吸收转运，可通过减少蛋白摄入，促进胃肠蠕动（可服用西沙比利），也可直接直肠给药。稳定多巴血浆浓度，增加多巴药物服药次数，缩短用药间隔时间，增加用药次数是一项合理的选择。

2. 运动障碍和精神症状的表现　运动障碍常表现为剂峰期头、颈、口、舌、四肢远端不自主舞蹈样动作（剂峰多动），严重者可波及到躯干或全身。另有约 1/3 的患者常在

多巴药物作用消退时出现小腿腓肠肌、足趾痉挛（关期肌张力障碍）。还有一些患者的不自主运动发生在多巴制剂的疗效开始出现和消退时，这种双相的不自主多动和肌张力障碍常表现为上肢抽动、投掷样动作混合出现，而这类的运动障碍需要不同方法的处理。精神症状主要表现为忧郁、焦虑、沮丧，严重者可出现精神异常，如各种幻觉、妄想。

3. 多巴制剂引起的运动障碍的药物处理

（1）剂峰多动的处理主要是通过减少多巴剂量或给予假日疗法，加用或增加 DA 受体激动剂，多途径持续给药，如直肠灌注多巴制剂，皮下注射阿朴吗啡等。

（2）双相多动的处理 选择使用多巴控释剂型，或增加单次剂量，加用或单用 DA 受体激动剂。

（3）清晨关期肌张力障碍的处理 睡前加用多巴控释剂或 DA 受体激动剂，或直肠给药。对清晨肌张力障碍（晨僵）可在晨醒后即刻服用适量美多巴或美多巴快。

（4）增加脑内 DA 浓度 增加脑内 DA 浓度是解决运动障碍的关键，而加用 MAO - B 抑制剂或中枢性 COMT 抑制剂是目前处理多巴副作用研究最多的课题。最常用的是美哆吡与小剂量复方 L - 多巴合用效果更好。另一种是 COMT，目前常用的是托卡朋和恩他卡朋。COMTI 通过改善 L - 多巴的药动学，可有效地维持 L - 多巴血药的浓度，延长半衰期和有效作用时间，因而可部分消除晚期 PD 患者的反应性症状波动。目前多数学者建议恩他卡朋需与每剂 L - 多巴同服，恩他卡朋的最佳有效量为 200mg，每天 3～4 次。有人建议用 COMTI + L - 多巴/脱羧酶抑制剂（DDC - I）三联疗法取代目前常用的 L - 多巴/DDC - I 二联疗法。我们认为，至少在伴有运动症状波动的 PD 患者中可以优先考虑采用上述三联疗法。

（5）增加 DA 受体激动剂 应用 DA 受体激动剂对 PD 患者益弊均存，益处是：①它可以绕过变性的 DA 神经元，直接刺激多巴胺受体；②不依赖内源性多巴胺及其合成酶的存在；③在纹状体内其半衰期比左旋多巴长，有利于克服症状波动；④不产生游离基团或潜在的毒性代谢产物；⑤在肠道和血脑屏障水平，不存在传输竞争；⑥可为选择性受体激活；⑦单独应用有效，与 L - 多巴合用延长效果、推迟副作用的出现；⑧可以经非胃肠道给药。弊处是：①单独应用控制症状效果差；②DA 受体下调可能更明显；③费用较高；④副作用较多。常用 DA 受体激动剂麦角碱类如溴隐亭，它能直接刺激 D2、抑制 D1 受体，增加黑质、纹状体区的 DA。是临床应用较早 DA 受体激动剂之一。单用效果不佳，与 L - 多巴合用，可减轻运动波动、开关现象。

4. 抗 PD 药物引起的精神症状处理 抗 PD 药几乎均可引起精神症状，其形式多样。最常见的是抑郁、焦虑、过度敏感或错觉、幻觉、精神紊乱、意识恍惚等。而抑郁、焦虑、痴呆也可以是疾病的本身的一种表现，但药物使用不当可使其加重或促使其发展。部分患者通过调整抗 PD 药物可改善上述精神症状，对较重或持续存在的抑郁、焦虑可加用三环类抗抑郁剂，如阿米替林或非三环类抗抑郁剂多虑平、氟西汀等药物，但要注意有无青光眼和排尿困难。对药物调整无效的严重幻觉、精神错乱、意识恍惚可加用小剂量氯氮平。

（六）辅助性治疗药物的应用

1. 神经节苷脂（GM - 1） 实验发现给小鼠脑细胞培养液中加入 GM1 后，能增加细胞摄取外源性 DA 的能力和对抗 MPP^+ 致 DA 神经细胞毒性及促进其修复作用。临床研究

发现 GM-1 可有效改善临床症状，推迟多巴制剂的使用，延缓病情的发展。推荐剂量 40~100mg/d，静滴 1 次/d，15 日为 1 疗程。

2. 蛇毒酶 近期有人报道，PD 患者可伴有不同程度的脑部、特别是基底节区血供障碍，当给予改善脑部血流的药物后，PD 的临床症状、副反应可明显改善，其中以国产精制蝮蛇抗栓酶最为显著，其余有待进一步研究观察。

3. 神经营养因子（NTF） 由于神经营养因子对神经元的发育、分化及存活均起作用，故该物质已成为近几年人们研究的重点。实验发现给予动物大鼠 NTF 后，大鼠的 DA 细胞的存活和分化能力明显增强，临床使用含有神经营养因子的生物制剂后也有明显效果。

4. 吡拉西坦 又名脑复康，是 GABA 同类物，具有激活、保护和修复脑细胞的作用，可提高大脑中 ATP/ADP 比值，促进氨基酸和磷脂的吸收、蛋白质的合成以及葡萄糖的利用。有人报道大剂量吡拉西坦可治疗震颤，静脉滴注 8~10g/d，15 天为 1 疗程，对血管性帕金森综合征有明显效果。

5. 抗抑郁剂和氯氮平 前者最常用的是三环类阿米替林和非三环类多虑平、氟西啶类（优克、百忧解等），主要适用于情绪不稳、症状波动患者。对有青光眼、前列腺肥大患者慎用三环类，可选用多虑平，一般剂量为 12.5~25mg/d 或优克、百忧解，剂量为 10~20mg/d。氯氮平（clozapine）主要用于伴有幻觉的患者，近期有人报道氯氮平更易与 D_1 和 D_4 受体结合。所以该药不仅对 PD 的精神症状有效，对 PD 的不随意运动、开-关现象和静止性震颤也有一定效果。一般剂量为从 25mg 开始，逐渐递增到 100~200mg/d。

临床病例讨论

病历摘要 男性，57 岁，干部。1997 年 4 月 2 日就诊。主诉：右手颤抖、动作迟缓 2 年余，头晕及双下肢沉重感 2 月余。

患者在 2 年前因单位发生意外事件诱致右手偶有颤抖，多在情绪激动时出现，当时未在意。半年后颤抖明显，劳累后或休息静止时均可出现，情绪激动时明显加重，而且左侧上肢也开始受累。同时逐渐出现动作迟缓、全身乏力、双下肢酸胀沉重不适感。在此期间患者睡眠差，情绪低落，悲观厌世，易头晕耳鸣，不愿活动，纳食差，大小便正常。当地医院按神经衰弱和脑动脉硬化、基底动脉供血不足治疗 1 年余，效果不明显，后又按帕金森病治疗，服用美多巴 6 片/日，安坦 6mg/日，舒乐安定 2mg/日。用药后颤抖、动作缓慢和双下肢沉重感明显改善，但头晕、睡眠、情绪低落、悲观厌世继续加重，在近 3 个月内 2 次服药自杀未遂。1996 年 1 月 26 日头颅 CT 检查未见异常。有神经衰弱和血压低（110~105/60~75mmHg）病史。无烟酒嗜好，其母有头部震颤史。

入院检查 体温 36.2℃，血压卧位 105/65mmHg，直立位 75/55mmHg，呼吸 18/min；脉搏 68/min。营养一般，头颅正常，心、肺、肝脾未见异常。神经系统：神志清楚，精神及智能正常，注意力集中，面部表情淡漠，言语尚流利，颈部无抵抗，但转颈缓慢。颅神经正常，双手静止性震颤，右侧明显。四肢肌力正常，右上肢肌张力呈齿轮状张力，双下肢肌张力呈铅管样增高。共济试验正常。全身深浅感觉正常。腹壁反射正常，双上肢腱反射（+），双下肢深腱反射（+++），踝阵挛阴性。脑膜刺激征阴性，锥体束征阴性。日常生活动作，包括解、系纽扣、穿脱衣服均缓慢，尤以右侧上肢明显。行走缓慢，右臂

无摆动，不能正常向后转，需多步转身，但无前倾或慌张步态。

实验室检查　常规血、生化正常，EEG 正常，诱发电位检查结果是视觉诱发（VEP）、脑干听觉诱发（BAEP）和体干诱发（SEP）电位均正常，而事件相关电位（ERP/P_{300}）的波幅明显降低。颅脑 CT 和 MRI 正常。颈椎 X 线平片显示颈椎生理屈度消失变直，颈 4～5、5～6 椎间隙明显变窄，CT 示颈椎间盘脱出，椎管最小矢状径为 9.5mm。

治疗经过　入院后给予美多巴 1/2 片，一日 3 次；金刚烷胺 0.1g，一日 2 次；多虑平 12.5mg，一日 2 次，3 天后加服百忧解 20mg，早午 2 次服；给予静脉滴注脑复康 6.0g，肌内注射脑神经生长素 2ml。同时服用中药生脉散加减，重用升麻、石菖蒲、枸杞和女贞子。住院 18 天症状明显好转出院。

讨论　根据患者缓慢出现单上肢静止性震颤，动作缓慢，单侧上肢肌张力呈齿轮样增高和缓慢进展性病程及下肢力弱，无锥体束损害的病理体征等特点，临床考虑病变主要累及锥体外系统的旧纹状体部分。但患者还伴有严重失眠、健忘、忧郁、头晕、血压低等植物神经功能障碍症状和双下肢感觉异常、无力、僵硬，双膝腱反射活跃等不支持锥体外系统病变的脊髓症状和体征，而颈椎 CT 也证实伴有颈段脊髓受压征候，故认为本病的临床诊断应是：①偏侧性帕金森病；②联合型颈椎病或颈髓压迫征；③植物神经功能障碍。在我们的资料统计中 PD 并有联合性颈、腰椎病患者约占 31.5%，特别是在僵直少动型患者所占比例更高。这些疾病的存在往往会给准确合理诊断带来困难，甚至混淆或干扰了治疗的主次。所以当临床症状、体征显示多个病变时应注意 PD 的重叠病。特别是对症状的处理，更应判定那些是 PD 的固有症状，哪些是重叠病或合并症及药物副反应，且不可一味地增加抗 PD 药物。

本病例治疗分两个阶段，开始临床未予考虑 PD 时，按脑血管疾病治疗效果不好。待临床确诊 PD，给予美多巴和安坦药物后震颤、肌僵直和运动障碍症状明显改善，而头晕、睡眠障碍、忧郁等症状不仅无改善，反而加重，并有多次自杀倾向。这可能与下列 3 种因素有关：①据资料统计约 2/3 PD 患者本身可伴有植物神经功能障碍，特别是低血压；②约 1/2 PD 患者本身可伴有不同程度的忧郁、焦虑等精神心理障碍；③多巴药物和安坦可以诱发或加重植物神经功能障碍和精神心理障碍，而且与药物用量呈正比。本例患者在发病初始既有较明显的高级神经功能障碍的症状，当服用较大剂量多巴药物后，PD 的运动症状虽获明显改善，但植物神经功能障碍和精神心理障碍更为明显。这提示在部分 PD 患者除给予合理剂量的抗 PD 药物外，还应注意其他因素的治疗，特别是药物副反应和心理障碍的治疗。本例患者当减少多巴用量、增加抗抑郁药物，并给予调节植物神经功能的中药后，临床症状迅速得到改善。由此可见，对 PD 的合理治疗关键是要做到治疗方案个体化，力争最小剂量取最佳效果，要权衡利弊、不求全效、联合用药。

（许继平）

第二节　血管性帕金森综合征

帕金森病是一种原发性进行性的神经系统变性病，其主要病理特征为黑质中含黑色素的神经元变性脱失和出现 Lewy 体。其临床表现主要以静止性震颤、强直性肌张力增高、动作减少和姿势不稳等为主要特征。除 PD 外，临床上还有一些疾病也可出现或部分出现

上述症状，他们与 PD 一起统称为帕金森综合征（Parkinsonism）。

帕金森综合征主要包括以下疾病：

1. 原发性帕金森综合征　占全部患者的 75% ~ 80%，包括 PD 和青少年帕金森综合征（Juvenile Parkinsonism）。

2. 继发性帕金森综合征　占 8%左右，系由于感染、中毒、外伤、药物、脑动脉硬化等病因所引起。

3. 遗传变性帕金森综合征　占 1%左右，包括亨廷顿（Huntington）病、肝豆状核变性以及家族性基底节钙化等。

4. 帕金森叠加综合征（Parkinsonism-plus）　占 10% ~ 15%。主要包括：

（1）多系统萎缩　包括：①进行性植物神经功能衰竭或称 Shy-drager 综合征；②纹状体-黑质变性；③橄榄-脑桥-小脑萎缩（OPCA）。

（2）进行性核上性麻痹。

由血管性因素作为帕金森综合征病因之一是在 1912 年由 Critchley 首先提出，以后 Critchley 又经多年的研究提出了血管性帕金森综合征（vascular Parkinsonism，VP）的诊断。并进一步提出 VP 的主要临床表现为起病隐袭、表现呆滞、动作减少、慌张步态、强直性肌张力增高，而静止性震颤缺如，左旋多巴治疗效果不佳，同时常常合并存在假性球麻痹、痴呆以及痉挛性瘫痪等。并认为基底节多发性梗死为其主要原因。但由于临床上基底节多发性梗死的患者，多数并无 VP 的表现，而且这种原因引起的 VP 通常起病较急，可有自发的缓解，另外，病变的部位不确定，究竟是基底节部位的血管病变所引起，还是由其他部位病变所引起，尚不能肯定，以上这些问题在临床上仍有争论。因此，VP 是否有其独立的特点，是否可作为一种独立的综合征而存在尚有待进一步探讨。近年来，对 VP 的病理变化、临床特征、发病机制以及诊断方面进行了不少的研究，认为 VP 是一种独立的综合征。

一、病因和病理

Jellinger 对 400 例帕金森综合征进行了尸检，证实约有 6%是由脑血管疾病引起，所报道 VP 患者大多数病理变化没有黑质细胞的丧失，其中 9.3%的患者黑质出现 Lewy 体。同时还发现老年人中动脉粥样硬化和帕金森病可同时存在。

Murrow 等报道一组病例，临床表现为帕金森综合征，尸检显示尾状核、内囊、苍白球、壳核和中脑等基底节区有广泛的腔隙性梗死，而两侧黑质正常。病理资料进一步证实了 VP 的存在。国内报道一例 VP 的病理资料，该病例有高血压及糖尿病数年，临床上有多次卒中发作，以后出现典型的帕金森综合征，临床上要表现为动作缓慢、面具脸、强直性肌张力增高、行动始动困难、慌张步态，但无静止性震颤，同时伴有双侧锥体束征、假性球麻痹及智能减退。经美多巴治疗效果不佳，尸检发现双侧脑室扩大，双侧基底节有多发性腔隙性梗死。显微镜下见双额叶及枕叶、基底节、中脑、脑桥内有多发性陈旧和新鲜的梗死灶。中脑黑质色素神经元正常，蓝斑未见有病变。因此，肯定了该患者的帕金森综合征的表现系由基底节区腔隙梗死所引起。诊断 VP 毫无疑义，这进一步证实了 VP 的存在，因此认为 VP 可以作为一种独立的综合征而存在。

晚近 Yamanouchi 研究发现大部分 VP 患者脑部有广泛性损害，特别是额叶白质的损

害，而基底节损害则相对较轻，故推测VP可能与额叶前部白质的损害有密切的关系。作者并对24例经尸检证实的VP患者和30例同年龄组的帕金森患者，22例同年龄组的Binswanger病（BD）而不伴有帕金森综合征的患者以及同年龄对照组进行了病理研究，证实VP组、BD组、正常对照组的黑质中，着色神经元数目、着色神经元和脱色神经元总数差异不显著。PD组患者黑质中着色神经元数目、着色及脱色神经元总数，均显著低于VP组、BD组和正常对照组。BD组患者的白质变性程度重于VP组患者，额叶前部的少胶质细胞数目和星形胶质细胞数目作为一种反映白质变性程度的客观指标，也显示BD组和正常对照组比VP组低。目前，尚未发现可以否定基底节区腔隙梗死是导致VP的佐证，但是，VP患者出现广泛性额叶白质损害，而基底节病灶相对轻微，提示额叶前部白质损害可能与VP有更密切的关系。

二、临床特点

从VP的起始症状至长期的病程中所出现的临床症状，其特征与PD仍有所区别，如非对称性强直性肌张力增高、频繁的静止性震颤、对抗PD的药物有良好的反映以及缺乏锥体束征等，这些仍可与VP相区别。

Yamanouchi对24例典型的VP和30例PD患者的临床特征进行了对比研究，作为初始症状，静止性震颤在VP组患者仅有1例（4%），而在PD组患者中有14例（47%），两者有极显著差异（$P<0.001$）。随着病程的进展，4例VP患者出现了震颤（17%），其中3例为静止性，22例PD患者出现了震颤（73%），其中20例为静止性震颤（$P<0.01$）。在VP和PD患者中，强直性肌张力增高、非对称性肌强直、痴呆差异均显著。此外，VP患者半数以上出现锥体束征、假性球麻痹。

尽管VP与PD患者其临床表现似乎无明显差别，但VP患者其临床表现仍有自己的特点。经病理证实的VP患者，其主要临床特点有：①起病可急可缓，可隐匿起病；亦可呈急性或亚急性起病；②多无静止性震颤；③强直性肌张力增高；④非对称性肢体强直；⑤动作缓慢；⑥步态慌张；⑦表情呆板，呈“面具脸”；⑧有一半以上的患者出现锥体束征、假性球麻痹；⑨VP患者亦出现痴呆；⑩VP患者可有不同程度的自发缓解。在临床上区分VP和PD时，应仔细对各自症状进行分析，同时还应从症状以外的各个方面加以综合判断。

三、临床诊断

对VP的临床诊断，应从病史、症状、体征、影像学检查、药物疗效评价等进行综合分析，同时还应排除其他原因引起的帕金森综合征，以及排除VP和PD同时存在的病例。现已证实PD病可并发脑梗死，尤其纹状体的腔隙梗死。虽然有些PD患者基底节和大脑白质有血管性损害，但是所有的损害都比较轻微。

自MRI应用于临床以来，在诊断VP方面有重要的临床价值。Zijlmans等研究发现，不论是急性起病还是隐匿性起病的VP患者，其皮质下白质或灰质病灶的体积明显大于PD组或高血压组患者，可以把脑组织体积的损害程度以0.6%作为一个临界点，VP患者皮质下白质或灰质的病灶体积常超过脑组织体积的0.6%，同时，临床上隐匿起病的VP患者，其血管的损害主要是弥漫的位于分水岭区，而急性起病的VP患者的血管的损害主要位于

皮质下的灰质（纹状体、苍白球、丘脑）。不论哪一类 VP 患者，其黑质均无任何变化。

根据以上所述，VP 的临床诊断指标可归纳为以下几点：

1. 病史 大多数 VP 患者有高血压史、糖尿病史、或高血压合并糖尿病史。

2. 卒中病史 不少患者发病前有反复发作的卒中病史。

3. 症状和体征 除有肌张力强直性增高，非对称性肢体强直、慌张步态、表情呆滞、痴呆等帕金森综合征症状和体征外，患者无静止性震颤出现。并经常伴有锥体束征，假性球麻痹。

4. 影像学检查 头颅 MRI 显示皮质或白质有血管性损害，如腔隙性梗死等。主要位于分水岭区、基底节等处，同时可见有额叶白质的病灶如白质疏松等损害。而且白质或灰质病灶的体积大于脑组织体积的 0.6%。

5. 左旋多巴治疗效果不佳。

6. 临床上 VP 患者的症状和体征可有自发的缓解现象。

7. 应排除药物、毒物、外伤、感染、脑积水以及一些变性疾病所引起的帕金森综合征。

8. 应排除帕金森病以及 PD 和 VP 并存的病例。

根据以上几点，临床上可以诊断为 VP，但最后确诊仍需病理学证实。

四、治 疗

VP 患者大多数对左旋多巴治疗效果不佳。这可能由于 VP 患者多有继发于黑质神经元突触后的结构损害，如基底节损害，因此，不能提高对突触前多巴胺的反应。基于以上的损害，抗胆碱能药物、金刚烷胺、多巴胺受体激动剂等，对 VP 的治疗效果亦不佳。

临床上 VP 患者多伴有高血压、糖尿病或高血压和糖尿病；而 VP 患者的病理变化主要为尾状核、内囊、苍白球、壳核和中脑等基底节区有广泛的腔隙梗死以及额叶白质的血管性病灶。因此，在治疗方面特别重视早期治疗，同时要注意整体综合治疗和个体化治疗相结合的原则。根据不同的临床病情、不同的病因病理，采取有针对性的治疗措施。为此，可给予改善循环的治疗，早期给予脑保护剂（钙通道阻滞剂、自由基清除剂、镁制剂、兴奋性氨基酸受体 NMDA 拮抗剂以及脑赋活剂等）。根据 VP 患者不同病情，亦可在上述治疗的基础上，加用高压氧治疗和银杏树叶制剂，对有些患者可获得一些症状的缓解。

近年来，治疗 PD 患者的立体定向手术对部分 VP 患者有明显的疗效，手术为对双侧苍白球腹后切开术，术后对 VP 的临床症状可有明显的缓解。国内首都医科大学宣武医院应用单侧苍白球腹后切开术治疗 326 例，临床疗效很好，值得进一步推广。

临床病例讨论

病历摘要 男性，68 岁。因四肢动作缓慢、活动不灵 2 年余就诊。患者 2 年多前逐渐感到右下肢无力，半年后右上肢及左上下肢亦感无力，活动不灵活，动作变缓慢，而且姿势不稳，于 1998 年 6 月 15 日就诊。患者有高血压史 10 余年，糖尿病史 5 年多。患病以来曾有 2 次突然眩晕发作伴恶心呕吐，短时即缓解。

入院检查 血压 180/100mmHg，血糖 10mmol/L，意识清楚，表情淡漠，呆滞状，反应迟钝，不时流口水，说话欠清楚，记忆力差。视网膜动脉显著变细，有动静脉压迹。软腭活动弱，咽反射迟钝，听力减低，气导＞骨导。四肢肌力弱，肌张力呈强直性增高，右侧重，动作很慢，姿势不稳，无静止性震颤，四肢腱反射迟钝，走路呈慌张步态，呈小碎步，并向前倾倒。深浅感觉存在，上下肢无病理征。诊断为高血压、糖尿病合并帕金森综合征。给予左旋多巴（帕金宁）治疗，以及降压和降糖药物治疗。治疗 3 月余，病情不见好转。于 1998 年 10 月 11 日再来门诊。此次检查症状与体征有所加重，未见静止性震颤，说话含糊不清，流口水多，吞咽困难，饮水呛咳，四肢动作很慢，肌张力强直性增高，姿势不易维持，腱反射迟钝，深浅感觉存在，双下肢巴彬斯基征（+），大小便能自主。血压 160/100mmHg，血糖 9mmol/L。做头颅 CT 扫描，显示脑室对称性扩大，脑萎缩、侧脑室前角有对称性边缘不清的低密度影，双侧基底节有多个小的低密度灶。MRI 检查，脑室对称扩大，脑萎缩，双侧基底节区有多发长 T_1、T_2 信号，额叶白质有白质疏松表现。影像学诊断：①皮质下动脉硬化性脑病；②双基底节区多发腔隙梗死。诊断为血管性帕金森综合征。给予改善微循环及抗血小板活化因子药物及高压氧治疗（金纳多 35mg 加生理盐水 250ml 静滴，每日 1 次，共 14 次，改口服达纳康 40mg，每日 3 次，共 6 周，同时加高压氧治疗），治疗 2 月后，病情有所缓解，动作见灵活，吞咽动作改善，说话见清楚，流口水少。经随访半年，病情稳定。

讨论 本病例有如下特点：①高血压、糖尿病史；②有短暂脑缺血发作史；③具有明显的帕金森综合征的症状和体征（锥体外系损害症状和体征）；④无静止性震颤；⑤双下肢出现巴彬斯基征阳性（锥体束征），同时有吞咽费力，说话不清，但咽反射存在（假性延髓麻痹）；⑥影像学检查显示：脑萎缩、脑室对称扩大、双侧脑室前角有对称性边缘不清的低密度阴影；⑦额叶白质有白质疏松症像；⑧左旋多巴治疗无效；⑨应用改善微循环药物及高压氧治疗，症状及体征有缓解；⑩排除了药物、毒物、外伤、感染、脑积水以及一些变性病所引起的帕金森综合征。

根据上述的临床特征，临床上可以诊断为血管性帕金森综合征。

（韩仲岩 苏 净）

第三节 肝豆状核变性

早于 1861 年 Frerichs、1883 年 Westphal 及 1898 年 Strumpel 先后发现一组临床酷似多发性硬化的表现，而尸检缺乏中枢神经系统硬化斑的病例，命名为“假性硬化症”。1912 年 Wilson 对青少年发病的“假性硬化症”的尸检材料进行了详细研究，发现其病理特征为肝硬化伴发大脑豆状核变性，故命名为进行性肝豆状核变性。1920 年 Spielmeyer 根据假性硬化症与进行性肝豆状核变性的尸检材料二者并无本质上的差异，故提出二者应属同一疾病范畴。此后，又定名为肝豆状核变性（hepatolenticular degeneration，HLD）或 Wilson 病（WD）。肝豆状变性是常染色体隐性遗传的铜代谢障碍，人群中携带者频率为 0.011，基因频率为 0.0056，发病率约 3/10 万。

一、分子生物学研究现状

（一）WD基因定位的研究

1973年Hopkinson等发现一种具有3个不同的电泳带的新的酯酶D（esterase D，ESD），通过原位杂交证实它位于13号染色体长臂（13q）上。1985年Frydman发现WD基因与ESD在13号染色体上连锁（LOD = 3.21，θ = 0.06）。1986年Frydman对与上述家族无关的10例WD的同胞进行连锁分析，进一步证实了WD基因位于13q14附近。1988年Yuzbasiyan、Gurkan等证实了WD基因与13号染色体上的标记D13S1连锁（LOD = 2.189，θ = 0.06）；同年Bowcoxk等克隆了ESD基因，并通过连锁分析，将WD定位于13q14－13q21。1989～1991年，Farrer等将WD基因定位于D13S31与D13S59之间不足2厘摩（centimorgan，CM）的区域，即13q14.3，物理遗传图谱为着丝粒－RB－D13S25－D13S31－0.4CM－WD－1.2CM－D13S59－D13S55－D13S61－D13S26－端粒。此后，Scheffer等（1992）又进一步将WD基因定位于D13S31与D13S118或D13S119之间。据此，White等（1993）构建了D13q14.3区域一个长达4.5兆碱基对（Mb）的YAC重叠体（yeast artificial chromosome contig），从中分离出9个高度多态信息的微卫星DNA标记，并应用家系连锁分析及STS作图法，构建了该区的精细遗传图谱：着丝点－RB1－D13S25－AFM205vhz－D13S31－D13S227－D13S228－AFM238vc3－D13S133－AFM0848c5－D13S137－D13S169－D13S155－D13S59－端粒，并将WD基因定位于D13S155与D13S133两个微卫星DNA之间。

（二）ATP7B基因与铜转运ATP7B酶

1993底，WD基因同时被Bull、Tanzi及Petrukhin3个实验室克隆，编码一种P型铜转运ATP酶（ATP7B），故WD基因又称ATP7B基因。

由于各学者采用技术策略不同，分离出的ATP7B基因长度也不同，目前认为，ATP7B基因的cDNA序列长4233bp，含有22个外显子和21个内含子，外显子长度为77bp到2355bp不等。Bull等对ATP7B基因表达研究表明，其转录产物阳性克隆（Wcl）cDNA长约7.5kb，主要分布于肝、肾、脑和胎盘，而少见于心、肺、肌肉等组织中。此基因编码1411个氨基酸的P型ATP酶，即ATP7B酶。铜转运ATP7B酶结构包括位于N端的铜离子结合区、P型ATP功能区（高度保守区）和间插于整个多肽链的跨膜区（疏水区）。P型ATP7B酶的功能区包括磷酸酯区、磷酸化区、ATP结合区、ATP绞链区等。

（三）欧美WD患者基因突变的研究

自1993年欧美裔WD基因被克隆以后，对欧美裔的白种人WD患者的ATP7B基因进行了大量的研究。1995年Thomas确定了23种突变形式，包括11种小插入和缺失，7种错义突变，2种无义突变及3种剪接位点突变，其大部分为杂合突变，而纯合突变少见。迨至2000年，在ATP7B基因的第2、5、7、8、10、12及14～20号外显子共发现186种突变存在，其中错义或无义突变110种，小缺失40种、小插入10种，缺失和插入同时存在1种、大片段缺失3种、3种调节基因突变及10种剪接突变。在所有的欧美裔WD患者基因突变中，突变率最高的是在第14号外显子1069密码子上的组氨酸错义突变为谷氨酰胺（His1069Gln），其次是位于18外显子1266密码子上的甘氨酸错义突变为赖氨酸（Gly1266Lys）。

地中海沿岸（撒丁岛、土耳其、意大利、阿拉伯等）高加索裔WD患者也进行了较多

研究。如 Figus 等（1995）对 127 例高加索裔 WD 行 WD 基因检测，共发现 21 种突变形式，以点突变为多，而移码突变少见，其中以位于第 14 外显子的 His1069Gln 和位于第 8 外显子的 2299insC 以及位于第 10 号外显子 2531delA 突变率较高，分别占非撒丁岛高加索裔患者的 13%、8%及 8%。表明第 14 号外显子的 His1069Gln 突变频率较欧美白种人低，而第 8 号外显子和第 10 号外显子却出现较高突变频率。

（四）中国和亚洲黄种人 WD 患者基因突变的研究

Shimizu（1997）对 21 例日本人 WD 家系行 WD 基因突变检测，发现了 13 种突变形式，其中 2299insC 和 Arg778Leu 突变频率分别为 12%和 7.1%，认为这两点可能为日本 WD 患者高频突变点。Okada 等（2000）对 47 例日裔 WD 患者检测，发现 2871delC 及 1708 - 5T→G 突变，其突变频率分别为 15.9%，11.0%，并发现前者多见于日本东部，后者则多见于西部患者。Kim 等（1998）对朝鲜裔 WD 患者的 ATP7B 基因进行检测，发现 Arg778Leu 突变频率高达 37.5%。

国内，1997 年杨任民等首次对 141 例中国人 WD 患者的 ATP7B 基因突变研究，其中 4 例在第 7 号外显子发现一种新的 Ser662Cys 错义突变，突变频率为 1.4%；1998 年分别有：洪铭范等发现第 18 外显子 3772delC 突变，突变频率为 11.89%；许月芳等报告 30 例 WD 在第 8 外显子发现精氨酸错义突变为亮氨酸（Arg778Leu），频率为 30%；王柠等对 56 例 WD 检测，同样证实 Arg778Leu 为中国人 WD 患者的基因突变热区；吴志英等发现 12 外显子 935 密码子苏氨酸错义突变为蛋氨酸（Thr935Met）和 943 密码子上的甘氨酸错义突变为天门冬氨酸（Gly943Asp）。最近，作者实验室对 90 例 WD 患者行 ATP7B 基因检测，在第 8 外显子发现有 34 例 Arg778Leu/Gln 突变，其中纯合突变 8 例，杂合突变 26 例，突变频率为 37.8%；在第 12 外显子有 10 例 Thr935Met 杂合突变，检出率为 11.1%。1999 ~ 2000 年尚有较多报告亦均证实第 8 外显子和第 12 外显子可能是中国人的突变热区，而欧美白种人突变频率较高的 14 外显子和高加索裔突变率较高的第 10 外显子均非中国人的突变热区。

二、发 病 机 制

WD 的发病机制有胆道排泄减少、铜蓝蛋白合成障碍、溶酶体缺陷、金属巯蛋白基因异常及调节基因异常等学说，目前以前二种学说获得多数学者赞同。

（一）铜代谢合成障碍

多数实验室用 ^{64}Cu 对体内铜代谢研究证明，血清铜蓝蛋白减少是 WD 体内铜积蓄的主要原因。但铜蓝蛋白为何缺乏，尚未完全阐明。Bichtrrich 根据铜蓝蛋白电泳发现，正常成人是由先构成的未分化的铜蓝蛋白 D 在肝脏内经肽酶将其大部分转化为铜蓝蛋白 C，然后由 80%铜蓝蛋白 C 与 20%铜蓝蛋白 D 构成铜蓝蛋白，而 WD 患者仅存在铜蓝蛋白 D，而几乎没有 C 部分，故引致铜蓝蛋白合成障碍。

（二）胆道铜排泄障碍

正常成人每日需从食物中吸收铜 2 ~ 5mg，铜离子进人体内后，大部分先与白蛋白疏松结合为直接反应铜，运送到肝脏，在肝细胞内转与各种球蛋白主要是 α_2 - 球蛋白牢固地结合为铜蓝蛋白（间接反应铜）。一般血浆中的总铜量 90% ~ 95%以铜蓝蛋白形式存在，仅约 5%的铜与白蛋白、氨基酸和多肽疏松结合存在，后者除在各脏器内自由通过细胞膜

与血浆铜交换外，大部分由溶酶体摄取经胆管从粪便中排出，少数由尿排出。即正常人从食物中吸收的铜，除体内生理需要外，过剩的铜绝大部分从胆管中胆汁排泄。Frommer 率先测定 8 例 WD 患者及 10 例对照组的十二指肠液内含铜量，发现 WD 组显著低于对照组，提出胆管排铜障碍是造成 WD 患者体内铜蓄积的重要原因。作者等（1990）对 20 例 WD 患者及 22 例非 WD 对照组的胆汁内含铜量测定，结果为 WD 组平均值（4.42 ± 0.44μmol/L）显著低于对照组（41.7 ± 9.22μmol/L），进一步证实 WD 患者确实存在胆管排铜障碍，后者可能是 WD 患者体内铜贮积的重要发病机制之一。

三、病理及病理生理

（一）铜沉积的病理生理过程

关于 WD 体内铜异常沉着的过程，众说纷纭，其中以 Dess 和 Sternlib 的分期蓄铜学说获得多数 WD 专家的赞同。

Ⅰ期（肝铜蓄积期） 一般指 WD 患儿自出生至 5 岁左右。此期间，游离铜在肝脏缓慢沉积，并弥散地分布于细胞浆内，仅少数进入溶酶体内。肝组织出现脂肪浸润和单小叶纤维增生，亦可能造成无症状或隐袭性肝硬化。

Ⅱ期（肝饱和释放期） 此期大多发生于 5～10 岁。游离铜在细胞内轻至中等度蓄积，并渐进入溶酶体内，引起肝细胞弥漫性坏死和显著肝纤维组织增生。由于在肝铜饱和后铜离子的转移途径不同，又分为下列二型：

Ⅱa 期 当肝脏内贮铜量达饱和状态时，大部分 WD 患者肝脏内的游离铜通过血液逐渐开始向肝脏外各脏器（主要是脑组织内）转移；极少数患者，肝内铜离子突然迅速向血液释出，涌入血液的游离铜对红细胞产生毒性作用，引起非免疫性急性溶血贫血。

Ⅱb 期 极少数患者，虽然肝铜已达饱和状态，但向血液转移困难，而从细胞浆大量进入溶酶体内，造成肝细胞急剧大量坏死，临床往往出现似暴发性肝炎样的急性肝功能衰竭，称腹型肝豆状核变性。

Ⅲ期（潜伏期） 铜在肝脏外组织尤其是角膜弹力层和脑内缓慢沉积，临床可出现角膜色素环，但通常脑症状不明显。

Ⅳ期（脑症状期） 脑内铜沉积显著，临床缓慢出现进行性以锥体外系为主的各种脑症状。

Ⅴ期 WD 的转归有二：如果能经过系统强力的驱铜治疗，临床症状大多可部分或显著缓解，并通过驱铜药的长期维持治疗，使临床肝脏和脑症状稳定，称治疗后铜相对平衡期；倘若未行驱铜治疗或治疗不当（驱铜不充分或用药不规则），造成肝、脑、肾等重要脏器进一步损害，进入终末期。

（二）脑的病理变化

1. 肉眼观察 婴幼儿期，通常脑表面外观无明显异常。5～10 岁后，大脑半球常有不同程度萎缩，脑回变窄，脑沟裂增宽。脑切面检查时，纹状体体积变小，呈暗灰色、灰黄色或棕灰色，以壳核最严重；另一种变化为小间隙或空隙形成。上述变化亦可见于丘脑、杏仁核、红核、齿状核、橄榄核等。大脑和小脑半球的皮质和白质也可有软化或空隙形成；皮质萎缩变薄。

2. 镜下观察 尽管病变分布广泛，但以中央灰质各核较为突出，尤其壳核病变最严

重。神经细胞主要表现为神经细胞进行性坏死，引起神经细胞数目广泛减少即神经细胞脱失现象。残存的神经细胞表现尼氏小体溶解、细胞固缩和核溶解等多种变性。胞浆内可见棕黄略带灰色的铜质色素颗粒。严重的神经细胞坏死以及继发性有髓神经纤维崩解和脱鞘，可引起微小软化灶形成。在软化区有轻微胶质反应。

星形胶质细胞变化的发生部位广泛，但仍以以豆状核、尾状核、丘脑和脑岛最显著，主要表现为星形胶质细胞增生和肥大，可形成 Alzheimer 细胞，其第一阶段为胞核轻度肥大、呈不分叶的一种裸核细胞，胞核直径 < 15μm，看不到胞浆，称 Alzheimer Ⅱ型细胞；第二阶段为胞核巨大，且分叶或多核，核体积可为正常核的 1 ~ 3 倍以上，直径为 15 ~ 20μm 以上，称 Alzheimer Ⅰ型细胞。此外，还可能见到 Opalski 细胞。

四、临床分型

据近年研究表明，WD 患者发生 ATP7B 基因错义突变，ATP7B 酶尚残存部分转运铜功能，故发病迟，症状较轻；而插入、缺失、无义和移码等突变，均可能造成 ATP7B 酶功能缺损，引致严重铜代谢障碍，则发病年龄早、症状亦较重。Okadad 对二位 WD 姐妹患者行 ATP7B 基因分析，发现其第 12 外显子有 9 对碱基缺失，临床均表现为暴发性肝衰竭。因此目前认为，由于基因突变的形式差异，可能引致铜在各脏器沉积的先后顺序、急缓、程度和各脏器的分布不同，因此，临床表现亦复杂多样，往往造成诊断困难，为便于临床诊断及鉴别诊断，兹将不同临床表现的 WD 患者进行归纳，分型如下：

（一）脑型

是以中枢神经系统症状为核心症状。

1. 广义肝豆状核变性型（Wilson 型）

（1）典型肝豆状核变性型　临床特征为：①发病年龄大多 ≤ 14 岁；②肌僵直较重，表现为动作笨拙，言语纳吃和不清等，震颤较轻或缺如；③幼年往往有一过性黄疸史，病程常伴有轻度至中度肝脏损害，晚期多发生高度黄疸、中高度腹水和严重肝功能损害。

（2）扭转痉挛型　亦是以肌僵直为主征，但病程发展迅速，于短期内呈现中高度全身扭转痉挛状态，并早期发生四肢挛缩、畸形及语言严重障碍。此型亦可归入肝豆状核变性型的急性进展型。

（3）舞蹈手足徐动型　是指以舞蹈运动、舞蹈 - 手足徐动或舞蹈手足徐动 - 肌张力障碍为初发症状和主要表现。早期常无明显的肝症状和震颤、肌僵直等锥体外症状。本型临床特征为：①多于儿童、少年期起病；②主要表现为挤眉、弄眼、扭鼻、咂嘴、摆头、扭颈等头面部不自主运动或/及四肢多部位扭转、舞动等异常运动，临床表现酷似小舞蹈病。肌张力减低或轻度铅管样增高不等。随病程进展，常可能转为典型肝豆状变性型。

2. 假性硬化型　临床特征为：①大多于 20 岁以后起病；②以姿位性震颤为主的全身震颤进行性加重，而肌僵直较轻；③肝脏症状较轻，出现也迟，一般达末期才发生明显肝脏损害的临床表现。

3. 精神障碍型　大多数各型的 WD 患者在病程中都程度不等地伴有欣快、情绪不稳、性格暴躁或主动性减少等症状。而精神障碍型是指以重精神病样症状为初发症状或核心症状者。主要症状如狂躁或抑郁、有丰富幻觉或/及妄想，可有拒食、毁物、自伤、伤人等行为。

（二）脊髓型与肝性脑脊髓型

脊髓型的临床特征为：①大多于10～20岁起病；②以进行性两下肢对称性痉挛性截瘫为主征，少数可并发末梢神经病变。本型多数同时伴有慢性肝脑综合征，后者称做肝性脑脊髓型。

（三）骨－肌型

Dustur首先报告一组9例印度裔的青少年WD患者，临床以佝偻病样骨骼改变和肌病样表现为特征，而脑症状和肝症状较少、较轻，称做骨－肌型肝豆状变性。作者观察11例中国人骨－肌型患者，具有以下特征：①发病年龄5～20岁，平均11.18岁；②常以骨关节疼痛、四肢近端为主的肌无力、肌萎缩等骨－肌症状为首发症状；③早期较少并有神经症状与肝脏症状；④病程进展缓慢，入院时平均病程5年；⑤如不进行有效排铜治疗，则随病程进展亦可出现肌僵直、语言不清等锥体外系症状。

（四）内脏型与脑－内脏混合型

1. 腹型肝豆状变性　临床特点为：①大多于5～10岁前突然起病；②病程急剧进展，迅速出现明显食欲不振、高度黄疸和腹水；多于起病后2～4周内死于肝功能衰竭。常易被误诊为暴发性肝炎。

2. 肝型与脑－肝型　肝型的临床特征为：①起病隐袭，进展较缓慢；②表现为食欲不振、轻度黄疸、少量腹水或脾功能亢进等症状；③实验室检查，可有ALT轻至中度增高，血浆总蛋白降低，尤其白蛋白降低和球/白倒置明显；④B超示各型肝豆状变性的肝脏特殊声像图。多数患者在上述肝脏症状加重过程渐渐出现锥体外系为主的中枢神经症状，则称肝-脑型。

3. 肾型与肾－脑型　以下肢水肿、尿蛋白增多、肉眼或镜检下血尿为首发症状而无明显神经症状和肝脏症状者称肾型。脑型WD患者在病程中出现蛋白尿、血尿等肾脏损害或/及肾功能障碍者称肾－脑型。

五、特殊检查

（一）声像图检查

一般认为，超声检查是一种非特异性的诊断技术，不同疾病的不同病灶，可能有相同的声学特征，因此，国内外缺乏有关WD肝脏声像图检查的专题研究报告。作者等与安徽中医学院附院B超室协作，对38例WD肝脏损害声像图进行系统研究，发现WD有其特殊的声像图，并按肝脏损害程度不同，分为光点闪烁型、岩层征型、树枝光带型和结节型四型，认为B超不仅可了解WD肝脏损害的程度，且其特殊的声像图，有助于本病的诊断和鉴别诊断。

（二）颅脑CT扫描

WD的CT扫描阳性率，各家报告差异颇大，可能与所选择患者的病程、类型不同有关。作者等（1991）对无选择的44例住院WD患者行CT扫描，阳性率达100%，主要异常改变有：①脑室扩大，包括双侧侧脑室，第三、四脑室及脑池扩大；脑沟裂增宽，包括大脑皮质沟裂和小脑沟增宽；②豆状核、尾状核和丘脑区密度降低，少数有密度增高影或软化灶；③脑干变细及脑干、小脑区密度减低；④少数可见额叶大片软化灶。其中尤以基底节区豆状核、尾状核和丘脑区对称性密度减低影最具诊断价值。

（三）颅脑 MRI 检查

作者等对 11 例 WD 行 MRI 检查，发现 10 例有明显异常改变，仅 1 例早期肝型 WD 未见异常。主要异常改变为：①基底节、丘脑、小脑和脑干区的 T_2 信号增强，病灶往往双侧对称性；少数见大脑白质局灶性长 T_2 信号；②弥漫性或局灶性脑萎缩。

（四）脑电图

关于肝性脑病的脑电图（EEG）已有多数研究和详细报道，但关于 WD 的脑电图无论神经病学或脑电图的专著均较少述及，国内外文献亦大多为个例报告。作者等收集国内外文献记载的 WD EEG 报告 348 例，异常 EEG 为 179（51.4%）。作者等（1987）对无选择的 279 例 WD 住院患者行 EEG 检查，发现 103 例（37%）出现异常 EEG。其中轻度异常 67 例（65.4%），中度异常 31 例（30.1%），重度异常 5 例（4.5%）。作者对 31 例异常 EEG 的 WD 患者 28 例经二巯丁二钠等多种驱铜药综合治疗，另 3 例行二巯基丙醇治疗后，进行系统地随访 EEG 观察，结果为：①28 例中 20 例在临床症状显著改善的同时，EEG 亦较疗前显著改善，其中 7 例重度异常 EEG 转为轻、中度异常，13 例轻度异常 EEG 转为正常或大致正常 EEG。8 例患者在综合驱铜治疗后，尽管临床症状已显著好转，而 EEG 复查尚未见明显改善，提示 EEG 的改善迟于临床症状改善；②另 3 例注射二巯基丙醇者治疗过程及治疗后均出现临床症状加重，与此同时 EEG 异常改变也恶化。因此表明，WD EEG 虽无特殊性异常改变，对本病的诊断帮助不大，但有助于治疗过程的预后判断。

六、诊　　断

（一）诊断步骤

1. 凡具下列情况之一者应列为高度可疑 HLD 者，都必须行裂隙灯和铜代谢检查。

（1）有已证实为 HLD 患者的同胞。

（2）同胞中有死于暴发性肝炎或其他肝病（尤其病毒性肝炎血清抗原、抗体试验阴性者），本人又出现肝症状或神经精神症状者。

2. 凡儿童或少年发生原因不明的肝硬变、一过性黄疸、流涎、震颤、舞蹈样运动或精神错乱，需与本病鉴别。应进一步行裂隙灯和铜代谢检查；倘若发现角膜色素环、血清铜蓝蛋白低于 2.16μmol/L（20mg%）以下或铜氧化酶低于 0.2（OD）光密度以下，可以确诊为肝豆状核变性。

（二）诊断标准

1. 缓慢进行性震颤、肌僵直、构语障碍等锥体外系症状、体征或/及肝脏症状。家族遗传史：父母是近亲婚配、同胞有 WD 患者或死于原因不明的肝病者。

2. 肉眼或裂隙灯下证实有特异的角膜色素环。

3. 血清铜蓝蛋白 $<2.16\mu mol/L$ 或铜氧化酶 $<0.2OD$。

4. 尿铜 $>1.6\mu mol/24h$。

5.CT 扫描：豆状核或/及丘脑密度减低，有时有尾状核、脑干萎缩；MRI 示基底节长 T_1、T_2。

6.B 型超声：具有光点闪烁、岩层征、树枝状光带或结节型的特殊声像图。

7. 青霉胺尿排铜负荷试验阳性。

8. 肝铜 $>250\mu g/g$（干重）。

判断：①凡完全具备上述1～5项或1～4及6项者可确诊为临床显性型HLD；②具有上述2～5项或2～4项者，属亚临床或无症状HLD患者；③仅有1、2项或1、3项者，高度怀疑HLD，尚需与胆汁郁滞综合征、慢性肝炎等疾病进一步区别，但如同时存在5项或6项，也可确诊。对还有怀疑者，可进行7、8项以进一步确诊。

七、治 疗

1951年Cumings及Denny-Brown先后创用二巯基丙醇（BAL）促进WD患者尿排铜增加，获得临床症状改善。但近年多数报道BAL副反应较多，而排铜效果差，尤其对重症病例往往可产生急性肝功能衰竭等严重副反应，故目前BAL已被临床淘汰。1956年，Walshe率先用青霉胺（PCA）治疗2例WD，证实尿排铜增高，同年又追加报道6例，并于1960年将PCA治疗WD患者的疗效作了详细的观察和总结。迄今，PCA仍为国内外治疗WD的首选药物。

（一）青霉胺（PCA）

口服易吸收，服1h约75%被吸收，2.5h血中浓度达高峰，分布于全身组织，血浆与皮肤最多。PCA与组织中沉积的铜离子络合成Cu-PCA复合物，从尿中排出。常用量为：250mg每日3～4次，最大量为2 000mg/日。尽管PCA具有尿排铜量较高的优点，但PCA的副反应也较多，早期可发生消化道症状和过敏反应，少数可引起白细胞或/及血小板减少、溶血性贫血等。长期服用PCA过程中，可影响血细胞及骨髓功能，出现白细胞减少，皮肤紫癜，少数引起粒细胞减少、再生障碍或溶血性贫血。部分患者还可引致系统性红斑狼疮（SLE）、重症肌无力及肾炎-肺出血综合征（Goodpasture syndrome）等免疫性疾病。因此不少患者由于副反应而被迫停药，正如Walshe（1982）所言，WD的治疗必须期待有新的驱铜药以补充青霉胺的不足。以下介绍几种治疗WD的新的有效驱铜药。

（二）二巯基丁二酸钠（Na-DMS）及二巯基丁二酸（DMSA）

Na-DMS是1954年中国科学院药物研究所为治疗锑剂中毒而筛选出来的一种供静脉使用的金属解毒药，并于近年制成DMSA口服胶囊。

1. 理化性状与体内过程 Na-DMS为白色粉末，具硫臭味；水溶液呈微红色，溶液性质不稳定，久置毒性可增大，必须新鲜配制使用。静脉注射Na-DMS1g后4h，80%排泄，故重复注射体内无蓄积。进入人体后，Na-DMS含有二个-SH可与体内金属离子络合，生成离解度低、毒性低的硫醇化合物，从肾脏排出，以解除金属离子对组织的损害。

2. 尿排铜及临床疗效 作者等（1987）用Na-DMS静注每日2次，每次1.0g，4周为一疗程，治疗65例WD，尿排铜较疗前（431.80μg±25.41μg/24h）显著增高（920.75μg±88.90μg/24h）；52例（88%）临床症状改善。作者等1990年又以同样方法，6周为一疗程，治疗25例WD患者，尿排铜从疗前平均334.28μg±100.48μg/24h增至783.97μg±392.81μg/24h；18例（72%）临床症状改善。作者等（1988～1989）用口服DMSA治疗WD患者，A组22例为2g每日2次（儿童1g每日2次），B组20例为0.75g每日2次（儿童0.5g每日2次），均以4周为一疗程，A组服药后尿排铜较疗前（289.48μg±120.30μg/24h）显著增高（1169.38μg±588.53μg/24h），16例（72.7%）临床症状改善；B组尿排铜由疗前289.28μg±38.32μg/24h增至724.52μg±80.35μg/24h，16例（80%）临床症状改善。故A组排铜效果显著高于B组。

3. 副反应 ①胃肠道反应：如恶心、呕吐、腹胀、食欲减退等，Na－DMS治疗65例中，9例（13.8%）出现胃肠道反应；二组42例口服DMSA病例中，仅7例（16.6%）出现轻度腹胀、食欲减退，但继续服药，数天后上述症状可自行消失；②过敏反应：主要表现发热、药疹等。65例Na－DMS组仅发生2例（3%），42例DMSA组发生2例（4%）；③皮肤黏膜出血：65例Na－DMS组中14例（21.5%）发生鼻衄或/及牙龈出血，4例（6%）发生皮肤紫癜；20例DMSA组中12例（60%）发生鼻衄，皮肤紫癜2例（10%）。其原因主要为药物引致血小板减少所致，输注血小板后迅速恢复。

（三）二巯丙磺酸钠（DMPS）

DMPS是BAL的钠盐，它由前苏联Летрунвкин（1951）合成。

1. 理化性状 白色结晶状粉末，易溶于水，呈无色透明溶液，性质稳定，毒性远低于BAL。DMPS肌内注射后30分钟血浓度达高峰，5～6h下降至2.4%，24h完全消失，重复给药无蓄积作用。DMPS进入体内后，其具有的两个－SH能将酶系统已结合的金属离子夺出，络合后自肾脏排出，以解除金属离子对细胞酶系统的抑制作用。

2. 尿排铜及临床疗效 Konovalov（1957）首先报道应用DMPS治疗WD患者，但疗效不明显。国内赵葆洵（1964）使用DMPS 0.125g，肌内注射，每日2次，共注射10～50d不等，治疗5例WD患者，临床改善3例，2例无效。作者等（1998）应用DMPS1g溶于5%葡萄糖溶液500ml中缓慢静滴，每日一次，4周为一疗程，治疗50例WD患者，尿排铜较疗前平均增加4倍，39例（78%）临床症状改善。

3. 副反应 较少，仅有5例发生轻度鼻衄及牙龈出血或皮疹。

（四）硫酸锌和葡萄糖酸锌

Schouwick（1961）首先给2例口服青霉胺的WD患者加服硫酸锌，认为可增强前者疗效。Hoogenraad（1978～1984）对2例接受硫酸锌治疗的WD患者长期观察，疗效较显著。作者等（1986）对60例WD患者口服10%硫酸锌10ml，每日3次，3周为一疗程，48例（80%）症状改善；其中50例，观察治疗前后尿排铜，从治疗前360.84±27.69μg/24h增至515.88±55.49μg/24h（$P<0.01$）。

作者等（1989）对31例WD患者口服葡萄糖酸锌观察4周，A组20例口服1.6g/d，B组11例口服0.8g/d，结果为：A组尿排铜均较疗前显著增高，而B组尿排铜略增高，统计学无显著性；临床症状，A组14例（70%）改善，B组8例（66%）改善。故认为以口服1.6g/d为好。

副反应：60例口服硫酸锌组中，21例（35%）在治疗过程出现一过性副反应，其中上腹部隐痛7例次，恶心呕吐及口唇发麻各6例次，食欲减退2例次。葡萄糖酸锌A组20例中4例（20%）出现一过性恶心、呕吐、纳差及上腹部不适，B组未出现有不良反应。葡萄糖酸锌胃肠道吸收优于硫酸锌，且胃肠道副反应也较硫酸锌轻，故目前临床作为硫酸锌的更代药。

（五）依地酸钙钠（EDTA）

EDTA对大多数金属离子都有很强的络合能力，故40～50年代曾用其治疗WD。但多数文献报道，WD患者应用EDTA静脉滴注后，虽尿排铜量确实增加，而临床症状无明显改善。故近30多年来，EDTA已废除作为WD患者的驱铜药物。作者多年研究发现，EDTA在治疗WD患者时虽增加尿排铜而不能改善临床症状的原因，主要在于其排锌、钙等

金属离子作用尤强于排铜之故。一般副反应较轻，如头晕、疲倦、食欲减退、腹痛、腹泻；长期使用可发生关节酸痛、皮炎、口角炎、阴囊炎等过度络合综合征；大剂量可引起肾功能损害，偶有粒细胞缺乏。常用量为1g配成10%~25%溶液静脉滴注，每日一次。

（六）三乙烯—羟化四甲胺（TETA）

1982年美国食物与药物管理局（FDA）指定TETA为不能耐受青霉胺治疗的WD患者的专门药物。Walshe（1982）报道对TETA治疗的20例WD患者长期随访14个月至2年，全部患者均获得不同程度临床改善。而有2例罹患狼疮性肾炎（其中1例同时服青霉胺），部分患者血浆铁浓度下降。Stemlieb报道1例口服TETA2年以上的WD患者，出现面部EPS皮肤病损。迄今，文献有关TETA的文献多为个案报道，或小样本病例分析，因此，其疗效及副反应尚待进一步观察。

（七）阻止肠道对铜的吸收

1. 硫化钾　传统采用口服硫化钾2mg，每日3次，可减少铜进入体内。但因严重影响食欲，大多数患者无法耐受，临床已被废弃。

2. 硫酸锌与葡萄糖酸锌　锌制剂除可能动员和排泄体内沉积的铜外，还具有抑制胃肠道对铜的吸收作用。

（八）中药肝豆汤（片）

作者对25例本病患者，口服黄连、大黄、半枝莲等中药组成的肝豆汤（片）治疗，尿排铜平均增加187.6±μg/24h，除初服时有轻度腹泻外，无明显副反应。

（九）减少食物中铜的摄食

1. 含铜量高，禁止摄食的食物：肥猪肉、动物内脏（猪肝、牛肝）、小牛肉等肉类；蟹、虾、乌贼、章鱼、贝介类等鱼贝类；黄豆、青豆、黑豆、扁豆、熟军豆等豆类；花生、芝麻等。

2. 含铜量较高，尽量少食的食物：牛肉、鸡蛋、菠菜、香菜、芥菜、葱、茄子、蜂蜜、芋头等。

3. 含铜量低，适宜日常吃的食物：精白米面、萝卜、藕、苿蓝、芹菜、小白菜、瘦猪肉、瘦鸡鸭肉（去皮去油）、马铃薯等。牛奶不仅含铜量低，长期服用有轻度排铜之效。

临床病理讨论

病历摘要　男性，14岁。因缓慢进行性双下肢水肿、腹部膨隆3年，讲话不清8月于1982年10月20日入院。

患儿于1978年发热（38℃~39℃）后双下肢持续凹陷性浮肿，在当地医院拟诊为“急性肾炎”住院治疗。入院后检查发现，有腹水及肝功能异常，更正诊断为“肝硬化腹水”，经“保肝、利尿”等措施，症状未改善。出院后长期服中药治疗，上述症状仍缓慢进行性加重，并于1980年初出现反复齿龈出血及右足跟持续疼痛。1982年2月，渐先后出现流涎、讲话不清、吞咽困难及饮水返呛。1982年5月~6月间，右下肢僵硬、痉挛而不能行走。

父母为姨表兄妹婚配，其父曾患“肝炎”。同胞兄妹4人，其二姐8岁时死于“急性坏死性肝炎”，其四弟患“肝硬化”死亡。

体格检查　神志清晰，表情淡漠。营养不良，明显消瘦，呈恶液质。双角膜K-F环

(++)。双侧乳房女性化增大，右侧肺呼吸音减低，叩诊浊音，语颤减低。腹部高度膨隆似蛙腹，腹壁静脉怒张，移动性浊音（+）。肝肋下未满意扪及，剑突下扪及4.5cm，质硬，边缘钝；脾肿大平脐。右侧上下肢肌张力轻度增高，Babinski征（+），左侧上下肢肌力、肌张力及腱反射均正常。

实验室检查　红细胞3.7×10^{12}/L；白细胞3.0×10^{9}/L，中性粒细胞0.62，淋巴细胞0.35，单核细胞0.03。黄疸指数20单位，血清总胆红素25.65μmol/L，直接胆红素17.1μmol/L，ALT<40IU，血清总蛋白55g/L，白蛋白22g/L，球蛋白33g/L，A/G=0.66。血清铜10.67μmol/L，铜氧化酶0.08活力单位，尿铜13.17μmol/24h。胸水及腹水检查均为漏出液，细菌培养（-）。

X线胸片　右侧胸腔积液。

住院经过　入院后经二巯丁二钠（DMS-Na）、青霉胺等驱铜治疗，保肝、抗感染等药物治疗，腹水日益增多；睡眠昼夜颠倒，提示肝昏迷前期，立即给予谷氨酸钠、谷氨酸钾及BCAA静滴，并口服卡那霉素、乳果糖等综合降低血氨措施。11月2日，呈深昏迷。于11月9日抢救无效死亡。

病理检查　脑、脑干、脊髓、交感神经节等神经细胞普遍退行性变，尤以豆状核明显。肝呈结节性硬化改变。横纹肌萎缩、变性，尤以肋间肌、膈肌、股四头肌、右三角肌为明显。两肺间质充血，灶性出血。唇及指甲紫绀。先天性左侧肾缺如。

病理诊断　肝豆状核变性（肝型）。

（杨任民）

第四节　苍白球-黑质-红核色素变性

苍白球-黑质-红核色素变性也称Hallervorden-Spatz病，为儿童晚期和青少年期遗传代谢性疾病，主要累及锥体外系统，国内已有少数尸检的报道。

一、病因和发病机制

属常染色体隐性遗传病。无明确的特异性生化异常。双侧基底节铁沉积但不伴有血清铁含量异常或铁代谢紊乱。不过有报道在静脉给予标记的枸橼酸二价铁后，基底节区域放射性铁吸收过度。铁沉积的意义难以定论，其他变性性疾病在某种程度上也有基底节铁沉积，例如帕金森病和纹状体-黑质变性铁沉积是正常人的2~3倍。

二、病　　理

神经病理有特征性改变：苍白球、黑质（特别是前部分）和红核有深棕色色素沉着；颗粒状和不定形的铁、钙混合沉积物附着在小血管壁上或游离于组织中；大多数受累组织，神经细胞和有髓纤维脱失。另一个特点是有肿胀的轴突片断存在，这与神经轴突营养不良的病理改变相似，为此，一些神经病理学者认为Hallervorden-Spatz病是一种少年型神经轴突营养不良病。但因铁沉积在后一种疾病不明显，这一观点未得到一致承认。

三、临床表现

儿童后期或青春早期发病，进展缓慢，病程10年以上或更长。早期体征不定，但常有明显运动体征：双侧皮质脊髓束征（痉挛、腱反射亢进、Babinski征）和锥体外系征（僵直、肌张力障碍和舞蹈手足徐动症），常伴有全面性智能减退，个别患者在病程的某一阶段出现共济失调和肌阵挛。痉挛和僵直以下肢明显，但有时也可像Wilson病一样从咽喉肌开始，影响发音和吞咽功能。有些患者多年来仅表现为舌肌痉挛或睑痉挛、背部肌痉挛。这种局限型与本病复杂综合征的关系不清楚。后期，患者称几乎完全不能发声、不能行走或不能应用上肢。少数报道患者有视神经萎缩。

影像学检查 CT扫描可见豆状核低密度。MRI有特异性发现：在T_2加权像苍白球呈深黑色，在中央部分有一小块白色区（“虎眼”征）。

四、诊断及鉴别诊断

对儿童及青少年患者，出现缓慢进行性发展的锥体外系统损害症状者，应考虑本病的可能性。须与本症状鉴别的有Wilson病、迟发性运动障碍、局限型肌张力障碍、Chediak－Higashi病、少年型帕金森病以及相关的Segawa型L－多巴反应性肌张力障碍、早发型Huntington舞蹈症、髓鞘形成障碍状态、Lafora小体病、Leigh病、齿状核－红核－苍白球变性和其他一些罕见的未知型的代谢性疾病。

上面所提到的疾病鉴别诊断有一定的困难。多年来人们一直在探索Hallervorden－Spatz病特异性的实验室诊断，最终MRI的特征性改变为此简单的划上了句号。

五、治疗及预后

本病尚无有效的治疗方法。L－多巴可能暂时性改善症状，但作用有限。利用络合剂减少铁贮积无治疗作用。

（陆 伟）

第五节 风湿性舞蹈病

风湿性舞蹈病（rheumatic chorea）又称小舞蹈病（chorea minor）或Sydenham舞蹈病（Sydenham chorea），该病是风湿热在神经系统的常见表现。近年来随着风湿热的有效控制发病逐渐减少。

一、病因及发病机制

自1780年Slott提出本病与风湿热有关以来，已有大量研究证实多数患者于病前有发热、关节痛、扁桃体肿大、甚至咽拭子培养A族溶血性链球菌阳性。血清抗链球菌溶血素“O”滴定度和血清黏蛋白量增高。约1/3患者可伴有风湿性心脏病史。用免疫荧光检验技术可发现患者具有与丘脑底核及尾状核神经元起反应的抗体，该抗体也能与A组溶血性链球菌菌膜所具有的抗原起反应。经神经元染色也证实，在A族链球菌菌膜与神经元胞浆内的抗原之间也存在着交叉反应。

二、病　理

主要在黑质、纹状体、丘脑底部及大脑皮层等处有可逆性的炎性改变，如充血、水肿、炎性细胞浸润及神经细胞的弥漫性变性。有的病例出现散在的小动脉炎、点片状脑出血或梗死。尸检中可发现风湿性心脏病的病理改变。

三、临床表现

发病年龄大多在5～15岁，3岁以下少见，男女比例为2～3∶1。起病可为急性、亚急性或慢性。患者早期可有发热、贫血、虚弱、易动、注意力不集中、学习成绩下降，以后逐渐出现不自主舞蹈样运动。舞蹈样动作常表现为多变、急促而不能控制的挤眉、弄眼、吐舌、耸肩、伸臂、踢腿等，一般双侧对称。不自主运动在情绪紧张时加剧，睡眠时消失。同时常伴有精神症状，如情绪不稳、哭笑无常、幻觉等。个别病例可有癫痫发作。如病变累及小脑可出现肌张力降低、共济失调。累及大脑皮质可出现单肢或偏侧无力。因肌力减弱和肌张力低下，当两臂向前伸出时，手腕弯曲而手指背伸，称为舞蹈病手（Warner征）。部分患者尚可有风湿热的表现或既往史，如关节痛、红斑、风湿性心脏病等。

四、实验室检查

多数患者可发现血沉增快、血清黏蛋白和抗“O”滴定度增高、C反应蛋白阳性等风湿感染佐证，心电图、胸部X光片可有风湿性心脏病的相应改变。脑电图异常率为25%～85%，多为顶枕区阵发性3Hz复形慢波，头颅CT可有尾状核区低密度灶和水肿，MRI可显示尾状核、壳核、苍白球和双侧黑质异常高信号。

五、诊断与鉴别诊断

根据起病年龄、典型的舞蹈样动作、肌张力降低、肌力减退等症状，诊断一般并不困难，如同时有急性风湿病的其他表现则诊断更为肯定。个别患者还可由脑炎、猩红热、白喉、甲状腺功能减退、血钙过低、红斑狼疮和一氧化碳中毒等引起。有些患者病前尚有惊恐、激动或烦恼病史，这些因素对本病发生的作用尚待进一步证实。

需与下列疾病鉴别：①围产期新生儿窒息引起的舞蹈运动，特点是有围产期窒息史，舞蹈样异常运动较小舞蹈病的起病年龄早，舞蹈样动作的速度较慢，多数患者尚伴有其他不自主运动，如手足徐动，或伴更多的神经系统受损的体征；②轻度脑功能失调（minim brain dysfunction，MBD），病儿有时可有舞蹈样运动，与小舞蹈病鉴别有时有一定困难，特别是在非风湿活动期，而且小舞蹈病患儿也常有先期存在的学习和个性问题。对此病例，除考虑有无风湿热可供鉴别外，应及时给予MRI、PET、EEG检查可能有所帮助，在轻度脑功能失调的病儿，这类检查无异常；③遗传性舞蹈病，又称Huntington病（Huntington disease，HD），该病多在成人后发病，但对儿童期起病的HD也易被误认为小舞蹈病；④药物性舞蹈样运动，特别是氟哌啶醇、异烟肼、利血平、胃复安、苯妥英钠或吩噻嗪类，如氯丙嗪、奋乃静等也可引起舞蹈样运动。

六、治　疗

（一）一般治疗

卧床休息，保持安静，预防外伤。宜食用高热量、易消化、富含维生素食物，同时注意补充锌制剂。

（二）对症处理

1. 西泮类　可首选安定2.5～5mg口服，每日2～3次，对舞蹈症状严重者可选用氯硝西泮或硝基西泮。

2. 氟哌啶醇　开始以小剂量0.5～1mg/次，渐增至合适剂量。

3. 抗痫类药物　可选用卡马西平0.05～0.1g口服，每日2～3次，或丙戊酸钠0.2g，每日3次，后者较前者常用。

4. 氯氮平　氯氮平25mg，开始以小剂量12.5mg/次，渐增至合适剂量。

（三）抗风湿治疗

常规给予青霉素肌内注射或静脉滴注，同时可给予小剂量肾上腺皮质激素，如氢考或地塞米松。对反复发病者或时有风湿活动者，可选用血浆置换或人血免疫球蛋白静脉滴注治疗。该方法对重症舞蹈者或久治不愈者已取得成功。

（许继平）

第六节　慢性进行性舞蹈病（Huntington舞蹈症）

一、概　述

亨廷顿病（Huntington disease，HD）是一种以不自主运动、精神异常和进行性痴呆为主要临床特点的显性遗传性神经系统变性病。属于基因动态突变病或多谷酰胺重复病的范畴。因亨廷顿病以舞蹈症状为突出的临床症状，曾将本病命名为大舞蹈病、亨廷顿舞蹈病、慢性进行性舞蹈病或遗传性舞蹈病。

此病在1872年由美国内科医师Huntington对临床症状首先进行了描述，1911年Alzheimer对病理改变作了观察，1993年确定其致病基因位于第4对常染色体短臂63位点，此基因编码的蛋白，命名为亨廷素（Huntingtin）。病理改变特点是纹状体和大脑皮层的神经细胞脱失，最近发现在大脑皮层存在泛素阳性神经细胞核内包涵体和营养不良神经突起。

此病患病率从0.5/10万人至7.8/10万人不等，在欧美发病率高，在非洲和亚洲发病率低，国内虽然没有流行病学的调查资料，但报道的临床病例有100多个家族，分布在全国各地不同的民族，多数发病年龄在25～40岁，平均发病年龄在40岁，此病持续5～30年，平均14年。5%～10%的患者发病年龄在10～20岁之间，1%的患者发病年龄在儿童期，个别患者的发病年龄在80岁以后。

二、病因和发病机制

致病基因位于第4对常染色体短臂16.3的亨廷素基因（IT15），该基因正常编码的蛋白为亨廷素，一种可溶性细胞浆和细胞膜结合蛋白，NH2端含有6～36个谷酰胺重复序

列，其功能不清，出现在细胞浆、树突和神经细胞的轴突，在纹状体亨廷素出现在中等大小的神经细胞，结合到突触小泡膜和微管，可能和突触小泡的运输相关。在患者此基因发生动态突变，在基因的近端翻译区出现 CAG（A－腺嘌呤）三核苷酸串联重复序列发生不稳定地异常扩展，导致亨廷素出现一个加长的 NH2 多谷酰胺链，正常人扩展的数目在 11～35 之间。36～39 之间可能发病，超过 40 肯定发病，成年 HD 一般在 40～55 之间，在儿童亨廷顿舞蹈病超过 70，个别患者超过 100。亨廷顿舞蹈病发病呈现出逐代加重和发病年龄提前的趋势，称为遗传早发现象，同样的情况也普遍见于其他三核苷酸重叠病，这是三核苷酸重复序列逐代加长的结果。通常而言，重叠的数目和发病年龄以及死亡的年龄相关，三核苷酸重复序列越长，临床发病越早，症状也越严重。

虽然基因突变点已经明确，但亨廷顿病发病机制还是不明确，有关发病机制的主要理论是脂质过氧化导致能量代谢的异常，后者进一步引起细胞的兴奋毒性和凋亡。在患者亨廷素和泛素一起出现在纹状体和皮层的神经细胞内包涵体和营养不良的轴突内，但亨廷素和这些发病因素存在什么关系以及通过什么途径导致神经细胞凋亡还不明确。其可能的途径是：①通过亨廷素的细胞毒性导致不同部位的神经细胞变性；②亨廷素和甘油醛 3 磷酸脱氢酶结合导致能量代谢异常，出现尾状核线粒体呼吸链酶复合体Ⅱ/Ⅲ活性降低，后者进一步导致选择性神经细胞凋亡；③亨廷素相关蛋白结合到亨廷素的多谷酰胺链也影响其功能，进一步改变了细胞功能，包括基因翻译的调控、蛋白的相互反应、细胞内和核内蛋白运输以及突触小泡的运输。

三、病理改变

亨廷顿病的病理改变特点是纹状体和大脑皮层的神经细胞脱失。大体改变发现 80% 的患者出现额叶皮层萎缩，平均脑重 1 067g，冠状切面显示对称性的纹状体萎缩，其他区域正常或出现不同程度的萎缩，显著脑萎缩提示合并其他疾病，如合并 Alzheimer 病。计量分析显示大脑皮层面积下降 21%～29%，丘脑下降 28%，尾状核下降 57%，壳核下降 64%，白质面积下降 29%～34%。

纹状体是惟一出现神经细胞脱失伴随星形胶质细胞和小胶质细胞增生的部位，一般小神经细胞显著脱失，而中、大神经细胞仅出现轻度减少，在疾病晚期表现为海绵样状态，其他区域没有胶质细胞增生和炎细胞浸润。根据纹状体的大体和微观改变，纹状体病变分 5 级，0 级占 1%，仅在纹状体头部 30%～40% 的神经细胞脱失，无胶质细胞反应。1 级占 4%，尾状核头和尾部萎缩，尾状核头部神经细胞脱失达 50%，在尾状核尾部出现神经细胞脱失和星形胶质细胞增生。2 级占 16%，3 级占 54%，在 2 级纹状体轻、中度萎缩，在 3 级为严重萎缩，显微镜改变在 2 和 3 级的改变程度大于 1 级，小于 4 级。4 级占 25%，纹状体严重萎缩，神经细胞脱失达 95%。在纹状体萎缩达 3～4 级可见苍白球轻度萎缩。

中枢神经系统的其他部位也存在神经细胞的明显脱失。在丘脑腹外侧核也有小神经元丧失。下丘脑也显示神经元丧失，特别是外侧部和中间部分。黑质网状结构可见神经元丧失。在少年患者小脑可见浦肯野细胞和前状核细胞丧失。橄榄体、薄束核和楔束核有神经元丧失，并伴有脊髓后柱胶质细胞增生。此外前额叶皮层的Ⅲ、Ⅴ和Ⅵ层的锥体神经细胞和小神经元脱失，没有胶质细胞增生。病变也累及到白质和间脑核。亨廷顿病的主要免疫病理改变为大脑皮层神经细胞出现泛素和亨廷素阳性的核内包涵体和营养不良的轴突，电

镜检查证实由颗粒和丝状物聚集而成，丝状物平行或随机排列。三核苷酸重复数目与核内包涵体出现频率成正比，与发病年龄成反比。在青少年型亨廷顿病，包涵体在神经元核内的出现频率为38%～52%，而成年发病者仅有3%～6%，成年发病的亨廷顿病相对具有较多的营养不良性轴突。免疫组织化学检查发现泛素与突变的亨廷素共存于亨廷顿病的神经细胞核内包涵体以及营养不良的轴突，主要分布在额叶、顶叶和扣带回的大脑皮层，和精神异常以及痴呆的出现有关，蛋白内的多谷氨酰重复序列是包涵体形成的主要因素。在晚发型的动物模型中发现即使CAG重复序列附着于非致病基因上也出现泛素阳性的核内包涵体，当突变的蛋白聚集以后，可引起其他突变或正常蛋白的继发聚集形成不可溶的丝状物。

四、临床表现

亨廷顿病为常染色体显性遗传。子女的发病几率是50%。父系遗传占优势者发病较早、而母系遗传占优势者发病较晚。但如母亲已发病，在妊娠过程中，由于母体与胎儿的相互作用，大部分胎儿流产。而由父系遗传的小孩多能存活。和其他多谷酰胺重复病一样，亨廷顿病的遗传呈现遗传早发现象，即一代比一代发病早，且一代比一代症状重。由于三核苷酸串联重复数目不同，患者的临床表现程度也存在很大的差异。亨廷顿病的临床症状包括三方面，即运动障碍、认知障碍和精神障碍，这些临床表现均可以作为首发症状出现。

（一）运动障碍

进行性发展的运动障碍表现为四肢、面、躯干的突然、快速的跳动或抽动，这些运动不可预先知道，也可以表现为不能控制的缓慢运动。查体发现舞蹈样不自主运动和肌张力不全。舞蹈样不自主运动是本病最突出特征，大多开始表现为短暂的不能控制的装鬼脸、点头和手指屈伸运动，类似无痛性的抽搐，但较慢且非刻板式。随病情发展，不随意的运动进行性加重，出现典型的抬眉毛和头屈曲，当注视物体时头部跟着转动，患者行走时出现不稳，腾越步态，加上不断变换手的姿势，全身动作像舞蹈。在疾病后期患者因全身不自主运动而不能站立和行走。即使坐着也不稳，身体扭动，突然站起又突然坐下，卧床后躯干和肢体仍不停的扭动。当病情发展时，随意运动受损愈益明显，动作笨拙、迟缓、僵直，不能维持复杂的随意运动，出现吞咽困难、讲话吞吞吐吐和构音障碍。出现不正常的眼球活动异常。在病的晚期随意运动减慢，呈现出四肢不能活动的木僵状态。多数患者腱反射和感觉正常。

舞蹈样运动障碍是成年型亨廷顿病的典型运动障碍。在20岁前起病的少年型患者（占亨廷顿病的5%～10%）中，以不动性肌强直为主要运动障碍。表现为肌强直、肌阵挛，至晚期则呈角弓反张。此外与成人患者不同，约50%的少年型亨廷顿病者有全身性癫痫发作。

（二）认知障碍

进行性痴呆是亨廷顿病患者另一个特征。痴呆在早期具有皮质下痴呆的特征，后期表现为皮层和皮层下混合性痴呆。

认知障碍在亨廷顿病的早期即可出现。开始表现为日常生活和工作中的记忆和计算能力下降，患者记住新信息仅有轻度损害，但信息作修饰以便有效储存有明显困难，回忆也

有显著缺陷。由于词的流利性、视空间功能及对社会和人际关系的判断能力下降，病人变的比较混乱，出现人格的改变。

言语的改变，包括口语流利性测验不良，轻度找词困难和构音障碍。口语流利性损害是亨廷顿病最早能计量查出的认知功能不正常之一。在病的中期和晚期，患者不能完成需要组织、连续和语言学精心加工的语言测验，也不能完成需回忆不常用词的命名测试。但这些测试还需要记忆和认识能力，超出了语言范围。没有典型的错语和失语症，但构音和韵律障碍为本病患者的突出特征。舞蹈样运动障碍常累及舌和唇，破坏了发音的韵律和敏捷性，妨碍了言语的量。速度、节律和短语的长度，使口语呈现一种暴发性质。由于患者仍保留词的识别记忆及对手的识别和对物的命名能力，亨廷顿病患者能继续与人交流。

随病情发展，集中力和判断力进行性受损。患者缺乏启动解决问题的行为。在需要计划和连续安排信息的作业上感到特别困难。视空间能力下降，对结构的判断有困难。在需要连续安排运动的额叶系统测验上如手的连续变换动作有困难。

（三）精神障碍

首先出现的精神状态变化为人格行为改变，包括焦虑、紧张、兴奋易怒、或闷闷不乐、或不整洁以及兴趣减退，出现反社会行为、精神分裂症、偏执狂和幻觉。情感障碍是最多见的精神症状，且多出现在运动障碍发生之前。由于情感障碍出现在患者的运动障碍出现之前，或了解其家族疾病特点之前，所以不是反应性障碍。此外抑郁症状的发生率也很高，对患者的重度抑郁症状如能早期发现并及时治疗，可预防自杀。亨廷顿病患者的神经和精神性障碍进行性衰退，最后患者处于呆傻、缄默状态。

五、辅助检查

（一）脑脊液检查

脑脊液可发现 γ－氨基丁酸水平下降。

（二）电生理检查

脑电图表现为主要为低波幅快波，尤其额叶明显，异常率占 88.9%。α 活动减少或无，波幅降低。视觉诱发电位波幅降低，但首波部分潜伏期正常。患者 P100 不正常，检测 P 300 可能作为本病早期智能障碍的客观指标。

（三）影像学检查

头部 CT 或 MRI 对于诊断亨廷顿病具有重要的临床价值，典型的影像学特点是双侧尾状核萎缩，导致侧脑室额角外侧面向外膨起。SPECT 检查发现尾状核和豆状核区血流明显下降，额叶和顶叶血流也有下降，与患者这些部位的病理改变有关。PET 表现尾状核区葡萄糖代谢明显降低，尾状核区的代谢活性下降可出现在尾状核萎缩前。

（四）基因检查

发现亨廷素基因（IT 15）三核苷酸串联重复序列不稳定地异常扩展在 36～39 之间可能为发病者，超过 40 肯定为患者，基因检查对该病的早期诊断和产前诊断是可靠的方法。

六、诊断和鉴别诊断

亨廷顿病的临床诊断标准是：①典型 HD 的家族史；②非其他因素导致的进行性运动异常伴舞蹈和僵直；③非其他因素导致的精神障碍伴随进行性痴呆。

影像学检查发现对称性尾状核萎缩可以进一步支持亨廷顿病的诊断。在有症状的亨廷顿病患者中，已知左旋多巴可以使舞蹈样动作增加，左旋多巴可引起舞蹈样动作的患者比不引起舞蹈样动作者更可能发生本病，可以诱发处于亚临床状态的患者出现临床表现，用于早期诊断，该试验存在一定的假阴性反应，阴性结果不能完全除外发病的可能性。PET检查发现尾状核部位的葡萄糖代谢减低，也可以出现在亚临床状态的患者，可用作超早期诊断。在亚临床患者如果基因检查发现亨廷素基因（IT15）三核苷酸串联重复序列异常扩展超过40可以进一步确定诊断。由于亨廷顿病具有完全外显的常染色体显性遗传特点，因此亨廷顿病的早期基因诊断具有重要意义，为产前诊断和遗传遗传咨询提供可靠的依据。

多数亨廷顿病患者有家族史，但通过基因检查手段也发现一些散发患者，所以需与其他类型的遗传性和散发性舞蹈病进行鉴别。在家族性疾病中齿状核－红核－苍白球－丘脑下核萎缩、良性遗传性舞蹈病和家族性棘红细胞增多症具有类似的临床特点。散发性舞蹈病主要包括药物性、妊娠性、血管疾病、甲状腺功能亢进型、红斑性狼疮、狼疮抗凝固综合征、红细胞增多症、爱滋病和风湿性舞蹈病。对患者进行详细的临床检查和必要的辅助检查有助于亨廷顿病的鉴别诊断。

（一）良性家族性舞蹈症

一种常染色体显性、隐性和性连锁的中枢神经系统疾病，分为婴儿早期、儿童期和少年早期3种类型，典型临床症状为非进行性的舞蹈表现，和亨廷顿病不同之处在于智能和精神均正常，影像学检查均无明显异常改变，基因检查发现早期发病者的基因位于常染色体14q可以采用多巴胺受体拮抗剂进行治疗，近来此病是否为一个独立的疾病还是一个疾病综合征受到疑问。

（二）风湿性舞蹈病

一种散发的良性自限性疾病，病理改变主要表现为基底节炎性病变，主要发病时间在5～15岁，11岁后女性较多。起病多有精神异常，而后隐匿出现不自主的运动，多涉及面部，可伴有构音障碍和吞咽困难，不自主运动更为唐突、暴发，跳动样和抽动样，与亨廷顿病的舞蹈样运动、非刻板模式不同，有些儿童出现肌张力低下，痴呆则罕见。首次发病后持续时间不超过6个月，但25%的患者在发病2年后有复发。部分患者可以伴随出现风湿热、心肌炎和关节炎，血沉快或抗链球菌溶血素“O”滴度可增高。影像学检查无异常改变。早期可以应用青霉素和激素治疗治疗，但不能缩短舞蹈病的自然病程。

（三）神经棘红细胞病

一种伴随中枢神经系统和周围神经损害的隐性遗传性疾病，其特征为进行性神经退行性变伴舞蹈样动作及棘形红细胞增多。根据遗传方式分为常染色体隐性或显性遗传的舞蹈病－棘形红细胞增多症以及X－连锁Mcleod综合征两种类型。临床表现与亨廷顿病有许多共同特点。此症多于15～35岁、以肢体和躯干的舞蹈以及口面运动障碍开始发病，也可以出现肌张力不全和帕金森综合征的表现，常合并周围神经病。运动障碍持续进行导致病残，于50～70岁死亡。患者可以出现严重的行为障碍和情绪改变，但痴呆不明显。头颅CT检查显示纹状体萎缩，特别是尾状核头部萎缩最明显。血涂片检查发现外周血的红细胞为棘红细胞。血清肌酸磷酸激酶和乳酸脱氢酶含量可增高。肌电图和肌肉活检有神经原性肌萎缩。神经病理检查和亨廷顿病相似，尾状核和壳核萎缩，小细胞消失、大神经元保

存，但没有泛素和亨廷素阳性的神经细胞核内包涵体。临床上，神经棘红细胞增多症与亨廷顿病的区别是：隐性遗传、无明显痴呆、有周围神经病和神经元性肌萎缩、棘红细胞增多、病理改变没有亨廷素阳性的神经细胞核内包涵体。

（四）其他类型的舞蹈病

药物性迟发性运动障碍出现在精神病患者长期应用精神阻滞剂后，最显著的动作累及口和舌，但手、腿、躯干和呼吸肌也可发生舞蹈手足徐动症，智能障碍仅出现在部分患者的晚期。此病的诊断主要依靠长期应用精神阻滞剂的药物史。妊娠性、血管疾病、甲状腺功能亢进、红斑性狼疮、狼疮抗凝固综合征、红细胞增多症可以出现舞蹈症表现，这些疾病均存在相应的内科表现，注意观察相关的内科症状其鉴别诊断不困难。

七、治　疗

目前没有任何药物可以改变亨廷顿病的自然病程，但可以采取措施改善临床症状、减少舞蹈样动作。亨廷顿病患者脑内 GABA 减少，胆碱能活动受抑制，而多巴胺活动过度，可选用对抗多巴胺能药物或多巴胺受体抑制剂。

1. 对抗多巴胺能药物或多巴胺受体抑制剂　丁酰苯类药物中的氟哌啶醇和酚塞唤类药物氯丙秦、奋乃静等是主要治疗药物，可以阻滞多巴胺受体。苯酰胺类药物如泰必利有抗多巴胺能的作用，每日 3 次，每次 100mg。

2. 提高胆碱的含量　毒扁豆硷抑制中枢胆碱脂酶的活性，阻止胆碱的降解，可改善舞蹈样运动。

3. 增加中枢神经系统的 GABA 含量　异烟肼是 γ —氨基丁酸转移酶的抑制剂，可能使中枢的 GABA 含量升高，使有些患者有轻到中度的进步。一般剂量为 10～20mg/kg，每 1 疗程用药时间 4 个月到 1 年；同时应用维生素 B_6 效果更好。

4. 痴呆症状目前还没有很好的药物进行治疗。但精神症状通过药物治疗可以获得改善。可用阿米替林、多虑平改善患者的抑郁症状。对暴躁和愤怒暴发时可用氟哌啶醇和碳酸理联合治疗。

5. 神经细胞移植或胚胎纹状体组织的移植尚处于探索之中，是否有效还不能确定。

6. 其他治疗　可配合应用神经系统促代谢药物、维生素类和能量合剂等。抗自由基治疗、抗氧化和抗细胞兴奋毒性治疗可能也具有一定的疗效。此外加强肢体功能训练和进行心理治疗也可以获得良好的疗效。

（袁　云）

临床病理讨论

病历摘要　男性，47 岁。以肢体不自主扭动 17 年伴精神和智能衰退 4 年住院。17 年前患者无明显原因逐渐出现不自主的摆头、耸肩和坐立不安，症状进行性加重，全身不自主活动的范围逐渐扩大，累及面部、躯干和四肢，出现噘嘴挤眉弄眼和作鬼脸，双上肢出现不自主的扭动，行走不稳，症状在安静状态下好转，紧张状态下加重。10 年前在上述症状的基础上出现精神失常，自称某气功师给他一台电台来指挥飞机，用头撞墙要放出脑中积血，赤足外跑，当时在北京一精神病医院检查发现患者意识欠清，自语，语言内容凌乱，表情淡漠，诊断为心因性反应、气功偏差和 Parkinson 综合征，给予氯氮平和金刚烷

胺治疗2个月症状好转出院。9年前患者因腹泻出现烦躁不安，3天后外出半夜方归，自称某气功师向他发功，回家后异常兴奋，打人毁物，再次入精神病院治疗。查体：意识清晰度下降，定向力差，言语不连贯，智商显著低于正常。全身不自主活动，挤眉弄眼，扮鬼脸，双上肢不自主的扭动，耸肩扭颈，四肢肌力正常，肌张力无增高和降低，腱反射对称适中，未引出病理征。给予氯氮平控制精神症状和改善营养治疗，全身不自主运动无明显好转，5年前出现精神衰退，低级意向亢进，人格改变明显，4年前不能胜任日常工作，情绪抑郁，反应迟钝。3年前症状加重，不能行走，生活不能自理，智能明显衰退，表情淡漠，无自主性言语，问而不语，无任何要求，和周围没有任何有效的接触，全身不自主活动持续存在，严重营养不良，患者于1997年10月因肺炎而死亡。家族中每代均有出现类似临床表现的患者。

病理检查结果 脑部局部解剖，福尔马林固定后脑重1 420g，大脑表面蛛网膜透明，无渗出和出血，脑回走行正常，额叶和颞叶脑沟轻度加宽，大脑冠状切面显示脑白质和灰质分界清楚。纹状体显著萎缩（图21-1），左侧明显，丘脑轻度萎缩，内囊相对增粗。侧

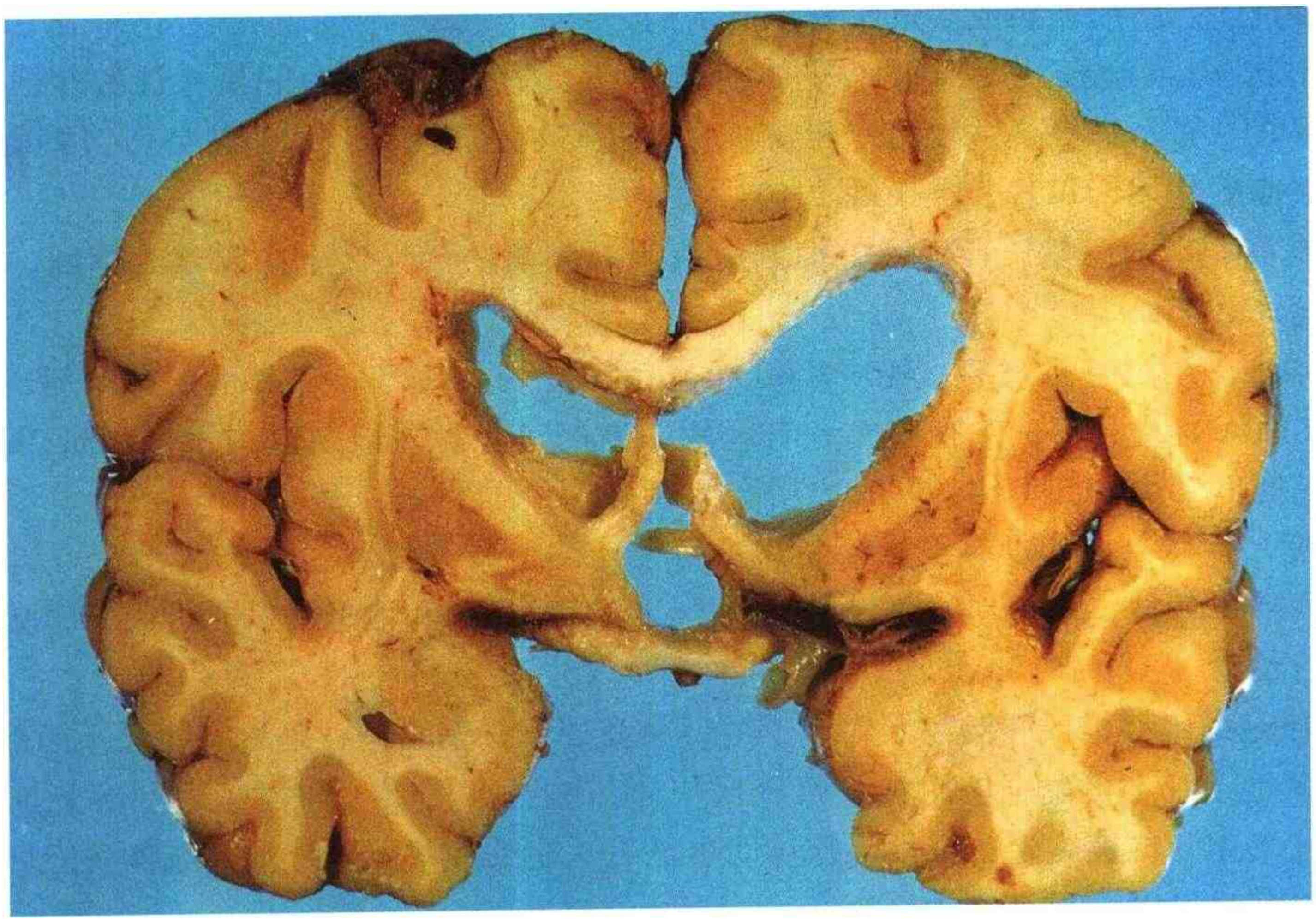


图21-1 大脑冠状切面显示纹状体显著萎缩，伴随侧脑室显著扩大

脑室和第三脑室显著扩大，侧脑室壁呈扁平改变，小脑和脑干未见明显异常。对大脑皮层、基底节、小脑、脑干和脊髓上部进行取材，标本经过福尔马林固定后切片，作HE、Bodian和LFB染色和GFAP免疫组织化学染色。组织学检查发现尾状核呈现海绵样状态，神经细胞消失，伴随出现纤维性和肥胖性星型胶质细胞增生（图21-2）和少量胶质纤维缠结。在壳核可见小神经细胞显著脱失，大神经细胞相对保存。在额叶的3、5后层神经细胞轻度减少，偶见神经原纤维缠结，无老年斑形成，血管壁无明显改变。脑干和小脑皮层的神经细胞无明显减少。采用寡克隆抗泛素抗体对大脑皮层和基底节进行免疫组化染色，发现在大脑皮层神经细胞外可见分散分布的泛素阳性肿胀的轴突（图21-3），额叶前区皮

层3～5层、其次为顶叶和大脑扣带回，少见于颞叶和枕叶，罕见于海马和纹状体。神经细胞核内的泛素阳性包涵体（图21-4）主要出现在额叶前区皮层3～5层，其次为顶叶，颞叶、枕叶和大脑扣带偶见神经细胞核内包涵体，不出现在海马和纹状体。

临床和病理分析 此患者来自一个具有典型Huntington舞蹈病的家族，主要表现为进行性运动异常、精神障碍和痴呆，上述临床表现不能被其他疾病解释，符合Huntington舞蹈病的临床诊断标准。痴呆是此家族患者的主要临床表现之一，跟踪随访发现多数患者在出现不自主运动以前或同时已经存在明显的智能障碍。

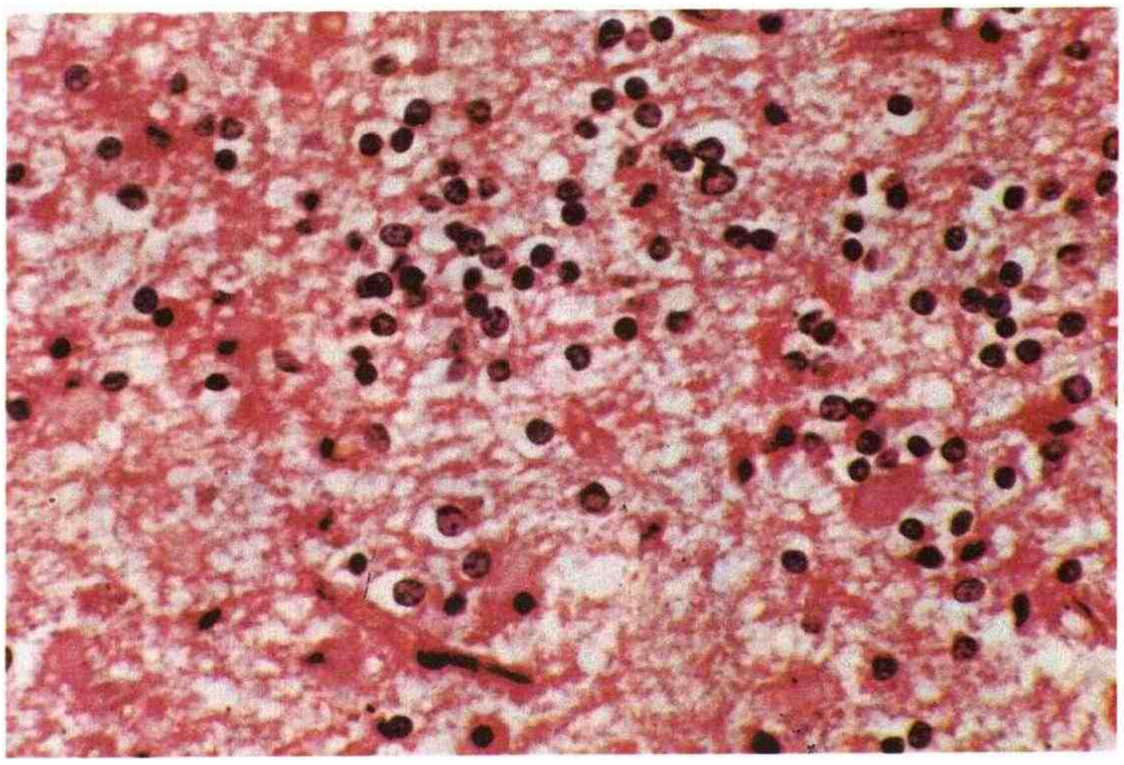


图21-2 尾状核呈现海绵样状态，神经细胞消失，伴随胶质细胞增生 HE×400

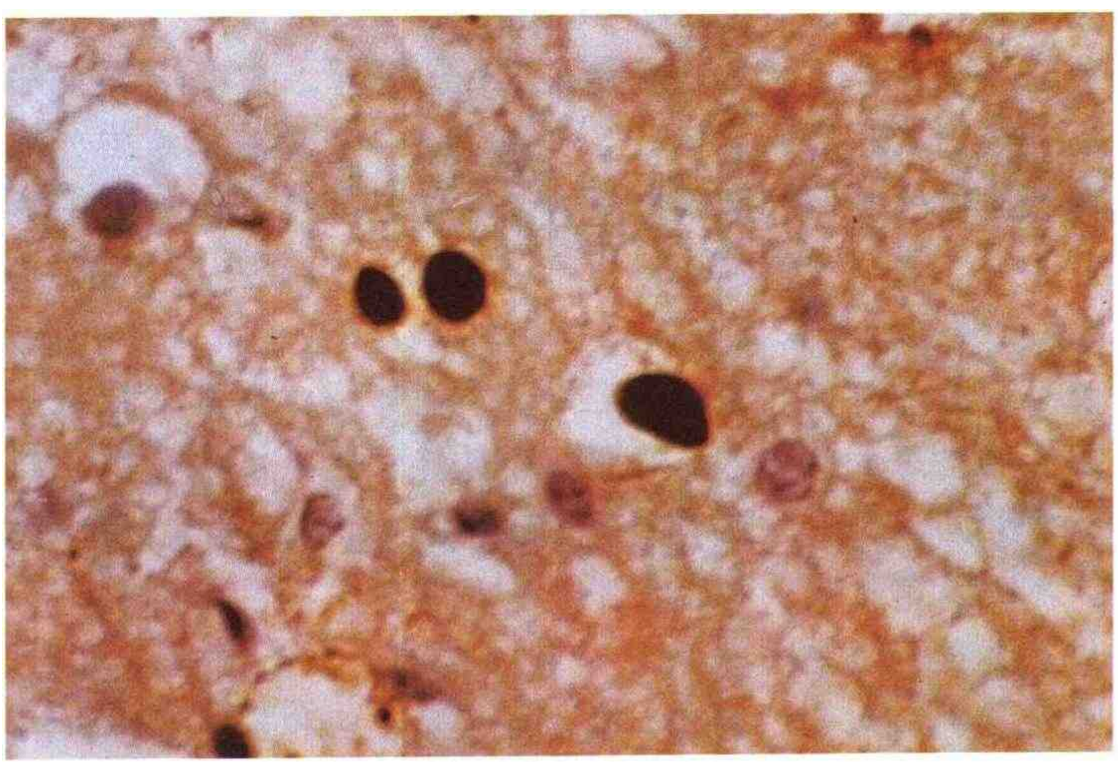


图21-3 皮层神经毯内可见泛素阳性肿胀的轴突 泛素免疫组化染色×1 000

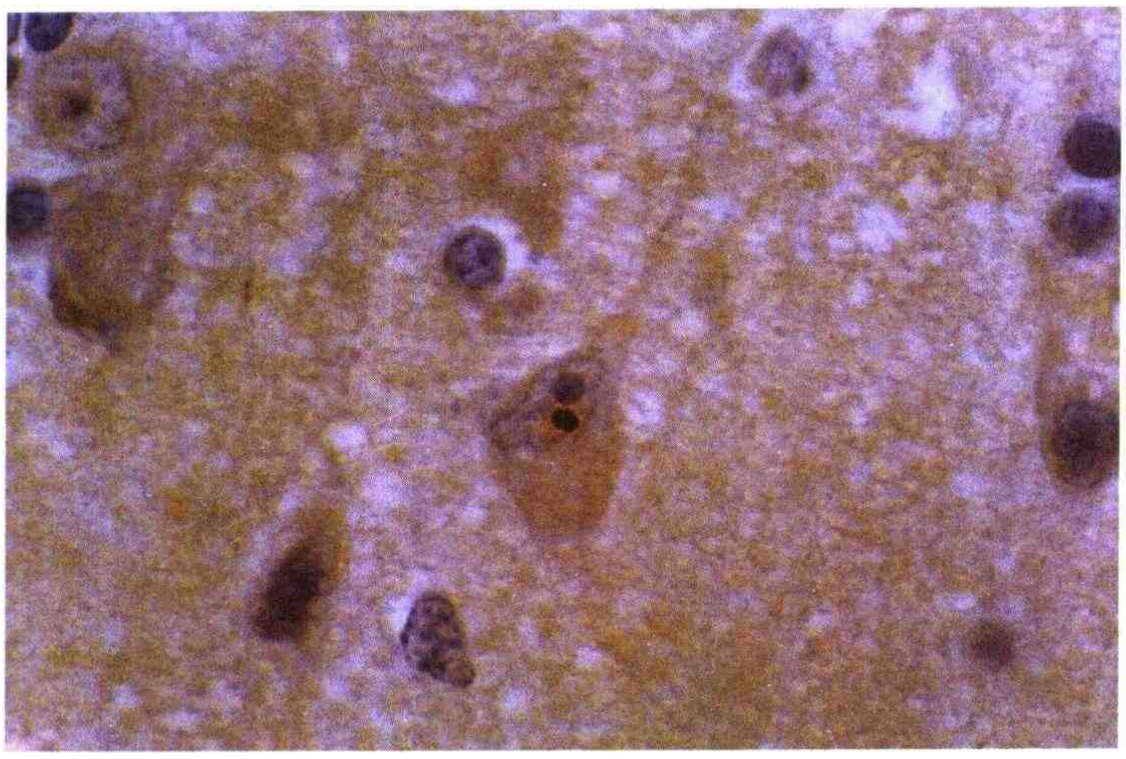


图 21-4 神经细胞核内的泛素阳性包涵体 泛素免疫组织化学染色×1000

病理检查发现此例患者具有 Huntington 舞蹈病典型的病理改变特点。纹状体神经细胞脱失导致对称性的纹状体萎缩，其他区域正常或存在不同程度的萎缩。纹状体的小神经细胞显著脱失，而中、大神经细胞仅出现轻度减少。大脑额叶皮层仅可见轻度神经细胞脱失。免疫组织化学检查发现大脑皮层存在泛素阳性神经细胞核内包涵体以及营养不良的神经突起。泛素阳性营养不良性神经突起在成年型 Huntington 舞蹈病非常突出，我们的患者主要分布在额叶、颞叶、顶叶和扣带回皮层 3～5 层，较少出现在纹状体，既往报道发现神经细胞核内包涵体主要出现在青少年型患者，在成年型患者仅 3%～6% 的神经细胞出现核内包涵体，主要出现在皮层的Ⅲ、Ⅴ和Ⅵ层，我们的研究发现成年型患者不同大脑皮层区域的神经细胞核内包涵体出现的程度存在很大的差异，其中额叶和顶叶最多，而在新纹状体和海马没有神经细胞核内包涵体。含包涵体的神经细胞核结构欠清和染色质减少，提示这些神经细胞核存在变性。神经细胞核内包涵体是多谷酰胺重复病的共同特点，与营养不良性神经突起相比，发现核内包涵体对于 Huntington 舞蹈病更具有病理诊断意义。

以前对 Huntington 舞蹈病痴呆的临床分型存在争议，最近的心理分析发现痴呆属于额叶皮层－皮层下痴呆，推测可能和额叶皮层皮层下循环的功能异常有关，我们的资料显示大脑额叶前区皮层存在显著的病变，而且营养不良性神经突起也出现在其他合并痴呆的神经系统变性病的大脑皮层，因此从病理上看 Huntington 舞蹈病的智能障碍应当是额叶皮层－皮层下痴呆，大脑额叶前区皮层神经细胞脱失、营养不良性神经突起和神经细胞核内包涵体的出现以及纹状体神经细胞脱失是导致额叶皮层－皮层下循环功能异常的病理学基础。既往的研究发现精神分裂症可能和大脑皮层、边缘回和皮层下结构异常有关，由于神经细胞间异常连接、发育异常以及神经细胞变性或损伤导致额叶前部－颞叶－扣带回－丘脑的功能异常，从而产生精神异常。我们在患者的额叶前部、颞叶和扣带回皮层发现营养不良性神经突起和神经细胞核内包涵体，这些病变可能构成此病精神异常的病理学基础，是否精神分裂症也存在上述改变有待进一步研究。

（袁 云）

第七节　遗传性神经棘红细胞增多症

神经棘红细胞增多症（Neuroacathocytosis，NA）是一类罕见疾病，1960 年 Levine 等首次描述此病，根据遗传方式、Kell 血型，分为常染色体隐性或显性遗传的舞蹈病 - 棘形红细胞增多症（chorea - acanthocytosis CA）与 X - 连锁 Mcleod 综合征两种类型，其特征为进行性神经退行性变伴舞蹈样动作及棘形红细胞增多。遗传研究已证实 Mcleod 综合征有 X 连锁编码 Kx 蛋白的基因缺失，导致定位于红细胞膜的糖蛋白 - Kell 抗原表达下降。目前对 CA 进行基因研究认为其病变位置可能是 9q21。

影像学检查特征：脑磁共振 MRI 示双尾状核萎缩，T_1 加权像呈低信号，T_2 加权像与质子密度像显示尾状核、壳核为略高信号，正电子 X 线电子计算机断层扫描（PET）显示尾状核、壳核、大脑皮层的额、颞叶，以及丘脑区域脑血流量减少，呈低代谢活动。脑病理：尸检大体标本显示脑与尾状核萎缩，侧脑室扩大。显微镜下见纹状体有小神经元及中等大小神经元缺失，广泛星形细胞反应。以尾状核头与体萎缩为主，神经元数量明显减少。苍白球亦有相同改变但程度较轻。部分病例丘脑、黑质及脊髓前角有神经元缺失与轻度胶质细胞反应，而脑的其余部位则相对无改变。个别病例发现脑额叶皮质第 3 层有不同部位锥体细胞堆积和巨大神经元现象。

NA 的发病年龄为 8 ~ 62 岁，多数患者起病于 20 ~ 30 岁，以舌唇不自主运动为主伴进行性舞蹈样动作进食困难，行走不稳，时有自咬唇、舌等。部分患者有认知功能障碍，属额叶皮质下类型痴呆。约 1/3 的患者伴有癫痫发作，精神异常为焦虑、抑郁、强迫思维及情绪改变。可伴有运动轴突型周围神经病、神经性肌萎缩、扩张型心肌病、内分泌紊乱等。有上述症状且血液中棘形红细胞增多而 β - 脂蛋白、甘油三酯水平正常即可诊断此病。若遗传方式为 X - 连锁，红细胞膜 Kell 抗原阴性或弱阳性表达，则为 Mcleod 综合征。

（刘淑萍）

临床病例讨论

病历摘要　患者女性，21 岁，学生。因进行性四肢、舌及下颌不自主运动 1 年收入院。患者于入院前 1 年出现不自主右足趾上下运动及右髋、膝关节大幅度内收、外旋动作，发病 2 个月后出现不自主右手指关节伸屈、腰部扭转弯曲，行走 6 ~ 7 步即因腰部不自主动作不能前行。书写困难，时常跌倒。6 个月后又出现左侧肢体、舌及下颌不自主运动，发音及进食均受影响。睡眠后不自主动作并不完全消失，仅发作次数减少，运动幅度较清醒时减小。情绪激动及噪音环境下舞蹈样动作明显加重。自发病后进食量减少，全身乏力，反应略迟钝。无腹胀、腹泻症状，入睡困难。家族史：其外祖母与母亲均有类似病史，已去世。

查体　青年女性，生命体征平稳，营养发育正常，苗条体型。四肢汗毛长且浓密。神经系统检查：意识清楚，智力正常。精神抑郁，Zung 抑郁自评量表评分 51 分，有强迫性重复语言，言语略含混。除舌有不自主运动外，余脑神经及眼底检查均正常，无角膜 K - F 环。安静状态下四肢有不自主动作，肌张力低，肌力正常。握其手有“盈亏征”。双侧指鼻及跟膝胫试验欠准确（因不自主动作），行走缓慢，步态蹒跚，Romberg 征阴性，深

浅感觉正常，四肢腱反射低，未引出病理征及脑膜刺激征。

血常规检查：WBC计数正常，RBC为3.39×10^{12}/L，血红蛋白105g/L，网织RBC计数升高，为2.2%，肝肾功能、胆固醇、甘油三酯、血胆红素、血糖、肌酶及血钾、钠、氯、钙、磷检查均正常。抗O、类风湿因子（RF）、风湿系列阴性，血清铜及铜兰蛋白正常，血载脂蛋白系列除载脂蛋白B 100（APOB 100）明显低于正常范围，泌乳素高于正常值4倍以上。脑CT、脑电图、肌电图检查未见异常。布氏相差显微镜检查：湿性状态下有大量棘形红细胞，棘红细胞计数为45.2%（图21-5）。髂骨穿刺骨髓象检查示增生活跃，周围血涂片瑞-姬氏染色，显微镜观察见典型棘红细胞计数仅为12%。扫描电镜示棘红细胞百分比为44.3%（图21-6）。

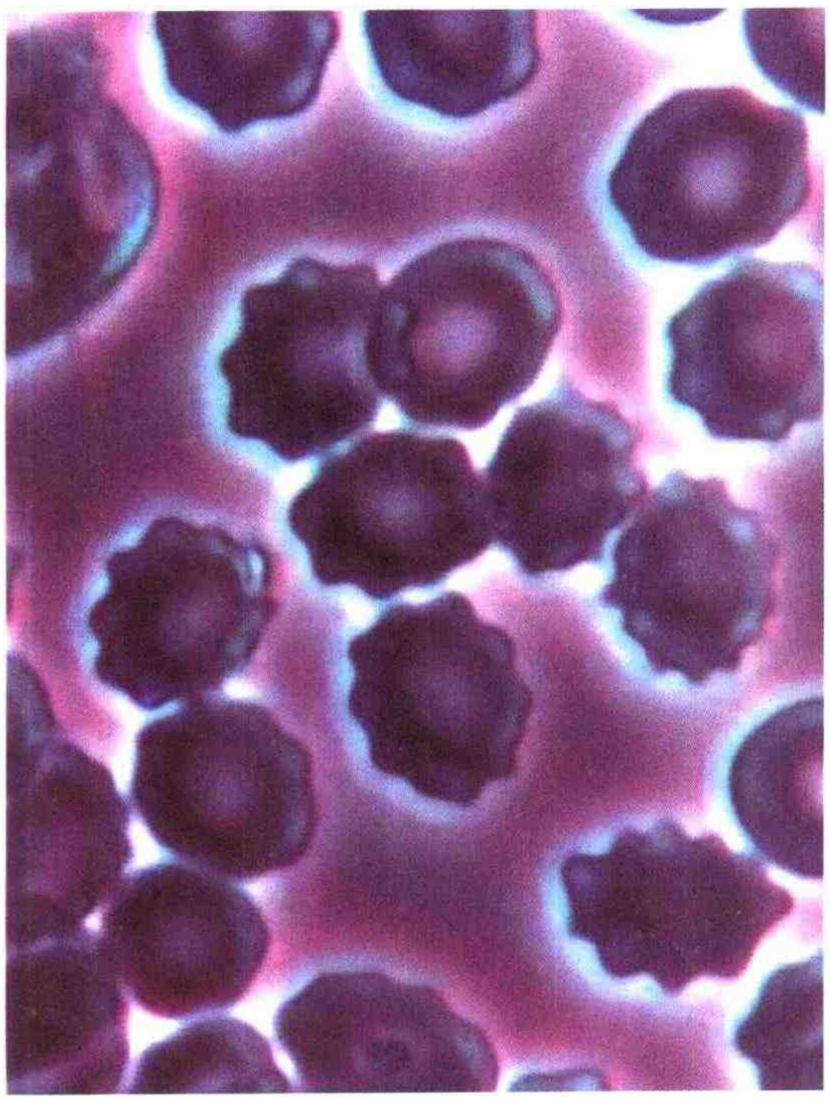


图21-5　布氏显微镜下棘形红细胞　×1200

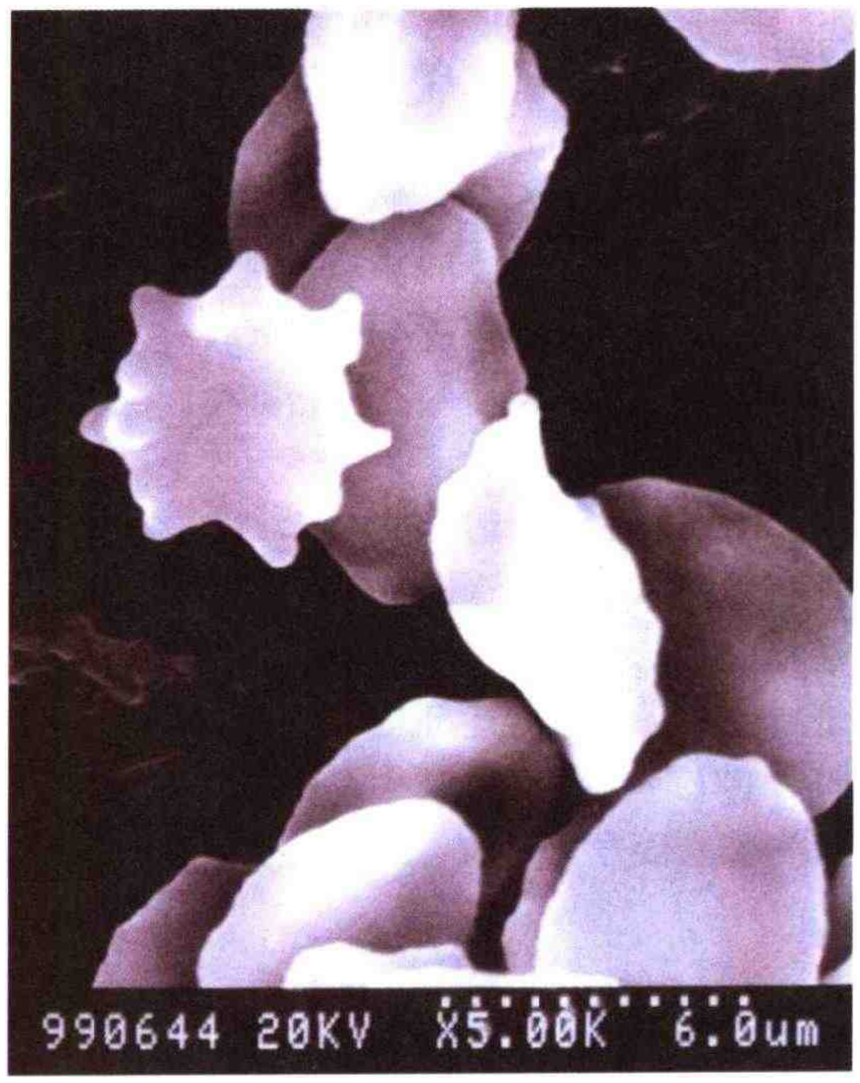


图21-6　扫描电镜下棘形红细胞　×5000

治疗　口服维生素E 0.2g一日3次，复合维生素B_2片一日3次，氟哌啶醇自1mg一日2次起，15日内逐渐加量至2mg一日三次，同时给与能量合剂ATP、辅酶A及胞二磷胆碱0.5g每日静滴，治疗15天。患者全身大关节不自主动作消失，手指关节舞蹈动作明显减少，出院后继续口服以上药物。随访6个月，舞蹈动作基本消失，体重增加，精神状态略好转，能正常行走，仍遗留轻度构音障碍。

讨论　此NA病例除有家族史、舞蹈症状与棘形红细胞增多外，同时具有非泌乳型高泌乳素血症与前β-脂蛋白APOB 100缺乏的特点。血液中泌乳素升高可能与灰结节垂体束多巴胺能受损有关。脑CT检查无异常发现，可能与患者处于病程早期有关。布氏相差显微镜与红细胞扫描电镜的观察结果能更准确地反应出棘红细胞的比例，对遗传性舞蹈病、已除外风湿性与肝豆状核变性等原因的舞蹈病患者进行血涂片筛查。

目前对NA无特效治疗药物。可试用大剂量维生素E以改变红细胞膜流动性，同时加

用氟哌啶醇等控制舞蹈症状，国外有人采取苍白球腹后部切开术治疗舞蹈症状也有较好疗效。

（刘淑萍）

第八节 特发性震颤

特发性震颤（primary tremor）又称原发性震颤（essential tremor）或家族性震颤（familial tremor）。其临床特点是双手、头、下颌或四肢出现不自主颤抖，情绪紧张时明显，睡眠时消失。多数患者可有家族史。

一、病因与发病机制

本病是一种常染色体显性遗传性疾病，各家族的外显率不一。至今病因不明，病理研究未发现有异常改变。近期利用 PET 和功能性磁共振显象（FMRI）检查显示患者的小脑齿状核、下橄榄核、苍白球、丘脑和红核活动增强。故推测该病的发生可能是由于红核－橄榄－小脑－红核环内单胺递质平衡障碍所致。

二、临床表现

任何年龄均可发病，但多起始于成年人，起病缓慢。患病率随年龄增加而增加，男性多于女性。部分患者有家族史。震颤为惟一表现，多数患者由上肢、手开始，一侧明显，以后可逐渐累及头、下颌、舌和下肢，部分患者可先累及头部，表现为细小点头样或摇头动作。震颤频率为 6～12Hz，震幅小到中等，当肢体处于某个位置时明显，静止位和睡眠时消失，疲劳、情绪激动时加重，饮酒后震颤可暂时减轻或完全消失。无其他神经系统阳性体征，自发性联合运动正常。一般进展缓慢，预后良好。

三、诊断与鉴别诊断

主要根据震颤是惟一症状以及震颤的特征，如有阳性家族史则诊断更明确。临床上需与帕金森病、甲亢、肝豆状核变性、慢性酒精中毒等引起的震颤及小脑性震颤相鉴别。关于本病与帕金森病（PD）的关系，部分学者认为本病是 PD 的早期表现，至少部分患者有发展为 PD 的可能，但大部分学者认为本病是不同于 PD 的独立疾病单元，只不过部分 PD 患者的早期表现与本病非常相似，容易引起误诊。本病进展缓慢，除震颤外不出现其他症状，预后良好。重要的是鉴别诊断，因为帕金森病多在中老年期发病，此时也是特发性震颤的好发年龄，故易相混淆。

附特发性震颤诊断参考标准

（一）特发性震颤的确诊标准

1. 双手或双前臂肉眼可见的、持续的姿位性震颤或伴有动作性震颤和其他部位的震颤。双侧震颤基本对称，一般持续的震颤幅度较大且可有波动。震颤可影响生活和工作；

2. 病程必须超过 3 年；

3. 明确诊断必须排除下列情况：

（1）存在除震颤外的其他神经系统异常体征。

(2) 应用可导致震颤的药物或药物戒断状态和疾病。

(3) 震颤发生前3个月内有明确的神经系统外伤，包括头部外伤与周围神经外伤分布部位相一致的震颤。

(4) 存在可引起震颤的明显心因性因素。

(5) 震颤突然发生或迅速进行性恶化。

(二) 可能是特发性震颤的拟诊标准

1. 与"确诊标准"相同的震颤特征，但震颤并非在好发部位，包括头部和腿部的姿位性震颤；

2. 病程超过3年。

(三) 排除特发性震颤的诊断

1. 与"确诊标准"相同的排除标准；

2. 原发性直立性震颤（直立时双下肢有8~18Hz震颤）；

3. 局限性发音震颤（因临床无法把单独累及发声的特发性震颤与舌咽肌张力障碍和其他发声器官肌张力障碍导致的言语障碍分开）；

4. 局限性特异性姿位性震颤，包括职业性震颤和原发性书写震颤在内的特异性任务性震颤；

5. 局限型舌震颤或下颌震颤；

6. 头部的异常姿势可能提示头部肌张力障碍性震颤。

四、治　疗

(一) 药物治疗

1. 肾上腺素能受体阻滞剂　常用的有心得安（propranolol），从小剂量开始，逐渐增量，有效剂量一般在20~90mg/日，对心率缓慢、心功能不全、慢性气道阻塞性疾病时慎用或禁用。也有报道采用倍他乐克（betaloc）治疗原发性震颤也可有效。

2. 安定类药物　常用的有佳乐安定0.4~0.8mg、安定2.5~5mg、氯硝西泮1~2mg，每日2~3次。

3. 扑米酮125~250mg，每日2~3次，约70%患者有效。

4. 其他药物　氯氮平12.5~25mg，每日2~3次，约50%患者有效。

此外，适量饮酒也有一定疗效。但对有饮酒嗜好者应禁止饮酒，因为酒后可以加重症状。

(二) 非药物治疗

1. A型肉毒素局部注射　对60%以上患者有效，特别是手部或头颈部颤抖者效果更为明显。

2. 脑立体定向术　对严重者可选择手术治疗，靶点多为丘脑腹中间核或丘脑底核。

（许继平）

第九节　睑痉挛下颌肌张力障碍综合征（Meige综合征）

Meige综合征（Meige's syndrome）又称为Brueghel氏综合征，是一组不明原因的综合征，尽管电生理及MRI研究推测此病可能与中脑、基底节有关，但确切的病因仍然不明。

有人认为某些镇静药物也可导致此病的发生。1910年由法国医生Henry Meige首次报道了一组病例，其特点为眼睑痉挛与口面部异常运动合并存在。

一、临床表现

此病不同于半侧面肌痉挛，为双侧眼睑不自主闭合伴有对称性口面部肌肉的不规律收缩。情绪激动或强光下患者症状加重，平静时症状减轻，睡眠后症状消失。有学者将此病划分为眼睑痉挛型、眼睑痉挛及口下颌肌张力障碍型、口下颌肌张力障碍型。该病的发病的平均年龄为56岁左右，大约有12%的患者平均在2年左右发展为功能性失明，21%的患者有其他的面部肌肉肌张力障碍，既打哈欠、吐舌头、不自主的口唇吸允动作、不自主的咀嚼运动、示齿、磨牙、咬牙等，这些不随意动作并无节律性。许多患者存在有Tricks现象，即在打哈欠、吃东西、咳嗽、唱歌、吹口哨时症状出现戏剧性的改善，此现象为此病的特点之一。患者由于出现双眼的紧闭，而导致功能性的失明（图21-7）。患者为了日常生活的需要，常常需用一手的拇指和示指上推双上眼睑，使双眼得以睁开、看清外界事物。长时间持续此动作，将使双眉脱落，影响面部的美观。同时，患者为了能看清物体，常常将头后仰，从而使患者的行走姿势异常。

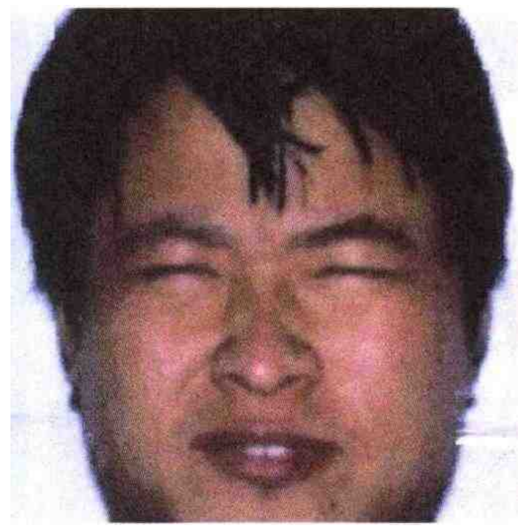


图21-7 Meige综合征的眼部表现

二、诊断与鉴别诊断

此病的诊断主要依据患者的临床表现。双侧眼睑不自主闭合伴有对称性口面部肌肉的不规律收缩。情绪激动或强光下患者症状加重，平静时症状减轻，睡眠后症状消失为较特征性的表现。MRI及CT扫描无特征性的改变。镇静剂治疗效果不明显。

本病应与特发性眼睑痉挛、面肌痉挛相鉴别。

三、治疗

镇静剂及其他药物对此综合征均无明显疗效。某些电生理治疗方法可以应用，但效果不十分肯定。

1. 肉毒杆菌毒素A（BTXA）治疗　肉毒杆菌毒素是革兰氏阳性厌氧芽胞肉毒杆菌在繁殖过程中产生的一种外毒素，依其毒性和抗原性的不同，分为A～G七型。它是一种嗜神经毒素，常引起人畜、禽鸟的食物中毒即肉毒中毒，1μg即能致人死亡。肉毒杆菌毒素选择性地作用于外用胆碱能神经末梢，抑制刺激性及自发性乙酰胆碱（ACh）的量子性释放；在神经肌肉接头的作用最强，一般不能通过血脑屏障，其可能的作用机理为：①高度选择地结合于神经终末端；②通过受体介导的细胞吞噬作用进入靶细胞；③L链进入细胞浆导致突触前终末的功能障碍。

2. BTXA的注射部位为

(1) 眉间位于双侧眉毛的起始部位，注射BTXA5U～5.5U。在鼻梁两侧也可各注射

BTXA5U～5.5U。

（2）下眼睑　从内眦至外眦之间，均分为三或四等份，在每一等份中点，距下睑缘5mm处注射BTXA5U～5.5U。如睑痉挛程度较轻，BTXA的注射剂量可适当减少。

（3）上眼睑　从内眦至外眦之间的中点，各向两侧外移5～8mm，距上睑缘5mm处注射BTXA5U～5.5U，一般选择一到两个点注射即可。上眼睑注射BTXA时应注意一定要避免直接注射到上眼睑的正中央部位。因为，此部位是提上睑肌的附着部位，将BTXA直接注射于此，可使提上睑肌麻痹，导致上眼睑下垂。

（4）眼外角　眼外眦的外侧部分眼轮匝肌的肌肉较多，所以在原发性眼睑痉挛的患者中有许多人主诉他们此处的肌肉痉挛是非常严重，故此处的注射部位相对较为集中。一般在外眦外侧5～8mm处注射3～4点，每点的间距为5mm左右，呈三角形或四边形排列。

（5）口角周围的肌肉应尽量避免注射BTXA，以免产生口角下垂的副作用，因此处的异常抽动，随着眼部症状的好转而减轻。

（谭　东）

第十节　痉挛性斜颈

痉挛性斜颈（spasmodic torticollis，ST）是一种颈肩部局限性的肌张力障碍，以这些肌肉的阵发性、无节律性的不自主收缩为特点。绝大多数为散发病例，各年龄段均可发病，但以成人较为多见。

一、病　　因

痉挛性斜颈是一种病因未明的疾病，有人认为此病可能是基底节某些结构的神经元变形、缺失所致，但目前尚无相关的支持证据。有一些患者是由于口服某些抗精神病药物如，奋乃静等所致，还有些患者的致病因素为精神因素。先天性斜颈的病因可由短颈畸形所致。另有部分斜颈的原因为先天性斜视所致，对此类患者做出临床诊断时需要特别的谨慎，以免误诊。

二、临床表现

痉挛性斜颈任何年龄均可发病，中、老年发病较为常见，男、女同样受累，女性稍较常见。发病初期患者颈部肌肉出现无节律的、不自主性的收缩，此收缩不同与抽搐和习惯性痉挛。患者常伴有头颈部收缩肌肉的局部痛疼。表现为头颈部肌肉不协调的过多活动引起的一些转头动作或持续性异常头位，患者常将一只手放在下颌部或后颈部以减轻头位的异常，或减少头部的不自主摆动幅度。有患者仅将手放在下颌下部，而并未触及皮肤，其头位异常即可得到校正，此表现可能与心理因素有极大的关系。患者的异常头位在站立时明显，平卧时减轻，睡眠后可完全消失。受累的颈部肌肉可以累及浅层和深层，但以胸锁乳突肌、斜方肌、头夹肌的收缩最易表现出症状。受累肌肉群并不是都局限在一侧，双侧颈部后上方的肌肉可同时出现持续性的或间断性的收缩。肌电图检查可发现相应的电活动。

三、诊断和鉴别诊断

颈部特征性的不自主的阵发性痉挛既可考虑本病的可能性。

鉴别诊断中应考虑继发性的症状性斜颈，如颈椎疾病所致的斜颈，胸锁乳突肌血肿后纤维化所致的斜颈，颈肌肌炎，颈淋巴结炎，儿童的先天性斜视或眼肌瘫痪后出现的代偿性斜颈等。

四、治　疗

BTXA 治疗痉挛性斜颈是一种较为理想的方法，Jankovic 等报告用 A 型内毒杆菌毒素治疗的患者中有 71%有主观的改善，效果持续平 11.2 周，平均总剂量为 244U。副作用有：颈部无力、疲劳、不适、吞咽困难等。吞咽困难可能由于毒素弥散到吞咽肌肉所致。由于使用的剂量较大，有 12.5%的患者可产生抗体。有报道在胸锁乳突肌和斜方肌注射后，发生臂丛神经病变。

有报告总结痉挛性斜颈的 BTXA 治疗总有效率为 53%～90%，其伴随症状如震颤、肌痛也得以缓解。一般注射后 7～10 天起效（个别长达 8.5 周），而临床疗效的稳定则需 3 周以上。每次选择 2～3 块肌肉进行注射，大约由 15%的患者对首次治疗反应不佳，但部分患者在经过剂量的调整或重新选择注射部位后治疗效果明显增加。在 EMG 的监测引导下，正确地认定引起头位异常姿势和运动的肌肉，并准确地注射是治疗成功的先决条件。临床上所见的相似的异常姿势可以是不同的肌肉与拮抗肌肉共同收缩组合的结果。大多数病例 EMG 的异常发现要较临床发现复杂与广泛的多。故而，选择受累肌肉在用 BTXA 治疗痉挛性斜颈上就变得尤为重要。

BTXA 治疗痉挛性斜颈一般选择胸锁乳突肌、斜方肌、头夹肌进行，有时对侧的斜方肌和头夹肌也需要进行注射。BTXA 的注射点一般选择在肌腹部位，注射计量要根据病情的程度轻重适量调整。一般注射计量为每点 8～10U，如果病程较长而至上述肌肉肥大，则注射计量应需加大。

一般来讲，BTXA 的疗效较为肯定，它可以明显的改善临床症状。但是，使病情得到痊愈尚需进行进一步的观察。病情较轻、病史较短的患者其治疗效果较好，用药剂量也较少。病史较长的患者因出现肌肉的代偿性肥大，其治疗效果要较轻者差，用药剂量也较多。另外，由于反复、大量的注射 BTXA 而使体内产生抗体，也可使其疗效减低。

某些严重的患者则需要手术治疗。

（谭　东）

临床病例讨论

病历摘要　女性，20 岁。因半年前头痛、发热，在村卫生站应用奋乃静数片后出现头向左上方扭转，呈进行性加重（图 21-8A、B）。患者在情绪紧张或激动时加重，安静时减轻，睡眠时消失。患者为维持正常头位姿势而将左手置于左侧颈后。

体格检查：神志清楚，体温、脉搏、呼吸及血压均正常。脑神经检查均正常，右侧胸锁乳突肌肌张力明显增高，并有强力收缩。双颈肩部的颈项肌、斜方肌群肌张力明显增高，左侧更为明显。四肢检查均正常。反射等叩，无病理反射。



A. BTXA 治疗前



B. BTXA 治疗后

图 21-8　痉挛性斜颈

实验室检查：CT 扫描时头颅正常。EMG 上述肌肉均出现粗大的肌痉挛电位。

患者经应用 BTXA 治疗，每次 100U－155U，每周一次，共 8 次治疗后，头位基本矫正在正常位置。痉挛的肌肉群 EMG 检查示粗大的肌痉挛电位明显减少或消失。

讨论　患者临床诊断清楚，口服奋乃静药物为发病的诱发因素。BTXA 治疗每次的治疗剂量控制在 155U 以下，这样可以减少抗 BTXA 抗体的产生，使治疗效果达到充分的发挥。多次注射 BTXA 使颈部肌肉逐渐放松，反复多次后达到矫正的目的。

（谭　东）

第十一节　书写痉挛

书写痉挛（writing spasm）亦称原发性书写震颤（primary writing tremor），是成年人最常见的动作性震颤，尤以书写时出现震颤使书写困难最为常见。

一、临床表现

书写痉挛临床较常见，是指患者在书写或做书写动作时出现 5～8Hz 的手部震颤，不伴有其他功能障碍。部分患者震颤并不完全限于书写动作，做其他相似工作或使用类似工具时也可有震颤。因此，有人提出书写痉挛可分为任务诱导型书写痉挛和姿位敏感型书写痉挛。该病主要发生于 20～50 岁长期从事书写的人，尤其是从事文字工作者，部分患者有阳性家族史。多数起病隐袭缓慢渐进，先感觉手指部易疲劳或腕部疼痛，继之出现特有的书写痉挛。患者在持笔时或开始写字时困难，这种痉挛现象主要发生在手指、腕部甚至整个上肢。此病最重要特点是书写时痉挛，不写字时症状消失。肌力完全正常，有时只单用钢笔、小笔困难，用铅笔或大笔时完全正常。患者可以正常工作，不存在失用现象。此

病多属于神经功能性疾病，但部分病例在检查时可见指间或腕部肌张力较高，腕关节被动旋前旋后时有齿轮感抵抗。所以有人认为该病属于锥体外系疾患，也有人认为是交感神经反射性障碍。

书写痉挛临床可分为三型：

（一）痉挛型（肌张力亢进型）

是最常见的一型，写字时很快引起手肌、腕部肌肉痉挛或交替收缩状态。

（二）麻痹型（无力型）

患者写字时有疲劳无力感，因肌肉力弱不能随意支配，类似麻痹状态而不能使用钢笔，有时沿神经走行出现疼痛。

（三）震颤型（运动亢进型）

写字时可见手摇动性震颤，随着写字震颤逐渐增强，尤其是在精神紧张影响下而更为显著，这种表现是主动肌与拮抗肌紊乱的结果。

二、诊断与鉴别诊断

（一）诊断标准

1. 所有患者都存在手部震颤，导致书写困难。需用该（左或右）利手的熟练工作和工具的使用时也可出现震颤，但程度较轻。

2. 体检发现不仅在书写，而且手部保持这种姿势时都有震颤。上肢尚有非特异性动作性震颤，幅度比书写震颤小。

3. 根据手部震颤出现在不同情况，可将原发性书写震颤分为两型，仅限于书写时出现震颤，称为任务诱导型；书写及保持书写姿位时均有震颤，称为姿位敏感型。

（二）排除标准

1. 有异常不自主姿势的表现，如肌张力障碍的姿势。

2. 有肌张力障碍的临床证据或其他神经系统疾病的表现，如帕金森综合征。

（三）鉴别诊断

一般认为原发性书写痉挛是特发性震颤的一种变异型，因为两者震颤频率相近，原发性书写震颤还伴有轻度的上肢姿位性或运动性震颤，对特发性震颤有效的药物也能用于原发性书写震颤。特发性震颤起病可以只表现为单侧手的震颤，但随着病程发展，最终可发展为双侧对称性全身震颤。原发性书写痉挛特别是任务诱导型，通常保持相对稳定状态，始终保持局限于手的震颤。而原发性书写震颤也被认为是书写痉挛的一种变异型，两者都具有任务特异性。书写痉挛一定程度上也表现有粗大的震颤。书写痉挛发病年龄比书写震颤小 10～20 岁。

三、治　　疗

部分书写痉挛患者饮酒后症状可改善。约 1/2 患者服用普萘洛尔和氯硝西泮可减轻症状，小剂量的扑米酮（62.5mg/d）对震颤也有较好疗效，A 型杆菌肉毒毒素局部注射也有效。同时建议患者换另外的手写字或改用工具，因为原发性书写痉挛症状相当稳定，很少有扩散加重倾向。

（许继平）

第十二节 多巴反应性肌张力障碍

多巴反应性肌张力障碍（dopa - responsive dystonia DRD），又称 Segawa 病，是一种好发于儿童或青少年，以肌张力障碍或步态异常为首发症状的少见的遗传性疾病。其临床特点为症状的昼间波动性及小剂量多巴制剂对其有快速、明显的疗效。1976 年 Segawa 等首次描述该病，国外已有不少报道，近几年已引起国内临床工作者的高度重视。

一、病因及发病机制

该病半数呈散发性，半数呈常染色体显性遗传。目前认为，GTP 环化水解酶Ⅰ（GCHⅠ）缺乏导致多巴胺合成减少是 DRD 的主要病因（Nagatsu 1998）。国外学者发现，60%～70%的 DRD 患者出现 GCHⅠ编码区的基因突变，位置在 14q32.1。由于 GCHⅠ是合成四氢生物喋呤的重要限速酶，而后者是儿茶酚胺生物合成的必需辅助因子，因此，黑质纹状体系统多巴能神经元 GCHⅠ的缺乏，必然导致酪氨酸羟化酶合成减少，最终致多巴胺水平降低。有学者检测 DRD 患者脑脊液中高香草酸及生物喋呤、新喋呤含量，发现两者水平均低于正常。正电子发射扫描（PET）检查，发现纹状体^{18}F - dopa 摄取量正常，提示该病多巴脱羧酶及多巴胺受体是正常的，故持续给予少量外源性多巴制剂，可弥补多巴胺不足，缓解症状。

二、临床表现

DRD 发病年龄多在 1～12 岁，占儿童肌张力障碍的 10%，少数患者可晚至 50～60 岁（陈嵘等 1999）。发病率女＞男，男∶女＝1∶4。儿童起病者，多以一侧下肢肌张力异常为首发症状，患儿出现怪异步态、下肢僵硬、走路不稳、马蹄内翻足等，有时仅表现学走路较迟，易摔倒，随病情发展，肌张力异常影响到其他肢体，甚至头颈部及身体中轴，出现痉挛性斜颈、扭转痉挛。患儿可有肢体震颤、肌强直及自动 Babinski 征（＋），语言及智能一般不受累。成人起病者，以肢体不自主震颤、僵硬感等类似帕金森综合征表现多见，患者行动迟缓，易疲劳，肢体肌张力增高，腱反射亢进，病理征阳性。75%患者症状有昼夜波动性，晨起或休息后明显减轻甚而消失，下午或劳累后症状加重。多数病程呈进展性，未经治疗者，最终生活不能自理。

实验室检查：各种血常规、脑脊液常规、肝功能检查及脑电图、诱发电位等均正常。有报道脑脊液高香草酸及生物喋呤含量降低。

影像学检查：颅脑 CT、MRI 及 PET 检查均正常。

三、诊断及鉴别诊断

诊断主要依据临床表现及对小剂量多巴制剂的反应性。儿童或成人起病，以原因不明的肢体肌张力异常、震颤、步态怪异等为首发症状，晨轻暮重为主要临床特点，尤其有家族遗传史者，应高度怀疑本病。可疑患者给予口服小剂量多巴制剂，多数在 1～3 天症状缓解，若无效，可适当增加剂量，国外报道若卡比多巴/左旋多巴剂量增至 25/100（含左旋多巴 100mg 及卡比多巴 25mg），每日 3 次，仍无效，即可排除 DRD 的诊断（Torbjoern，

1991）。

本病应与脑性瘫痪、少年型帕金森病、扭转痉挛、肝豆状核变性、痉挛性截瘫等鉴别。脑性瘫痪常以肌张力异常增高及痉挛为主要特征，但常伴智力低下、惊厥及情绪障碍，症状无波动性，对多巴制剂无反应。少年型帕金森病极少发生在8岁以下儿童，PET检查示^{18}F－dopa摄取量下降，长期应用多巴制剂需逐渐增加剂量，且易出现异动、剂末恶化等副作用。肝豆状核变性常伴肝脏损害及智力、精神异常，角膜可见K－F环。极少数患者初始症状、体征酷似痉挛性截瘫，小剂量多巴的戏剧性反应性可能是最重要的鉴别要点。

四、治疗及预后

小剂量多巴制剂对本病有戏剧性治疗效果。约半数患者服药当日即见效，起效时间一般不超过7天，因此，一旦怀疑此病，立即给药，作为诊断性治疗。国外推荐剂量为美多巴0.125g～0.25g/d，分2～3次服用。国内美多巴用量一般为62.5～187.5mg/d。本病的根本病因在于GCH Ⅰ基因突变所致多巴胺合成减少，因此需长期用药补充其不足，治疗中无需增大剂量，亦不会出现开关现象、药效减低等副作用（Nygaard 1988）。有报道持续用药15年，未出现任何副作用（Harwood 1994）。但若停药，症状即重新出现。

（孙　琳）

临床病例讨论

病例1

病历摘要A　男性，44岁。30岁时出现右下肢走路不自然，有僵硬感，下午或劳累后加重，休息后缓解，患者未予重视。四年后累及左下肢，走路时双膝关节前弓，重心下移，伴双上肢活动僵硬，书写易疲劳，初写时字迹正常，约200字后字迹便难以辨认，晨起或午睡后上述症状减轻，无震颤。其妹有类似病史。外院颅脑MRI检查示：右侧尾状核腔隙性脑梗死，遂住院按“脑梗死”常规治疗2月，无好转。查体：神经正常。四肢肌力Ⅴ级，肌张力均高，双上肢腱反射活跃，双下肢腱反射亢进，双侧病理征（±）。辅助检查：颅脑MRI示右侧尾状核长T_1、长T_2异常信号。血糖、血脂正常。血清铜、铜蓝蛋白正常。颅脑ECT正常。

治疗经过　入院后给予美多巴62.5mg，每日2次，用药当日症状明显减轻，剂量增至每日3次，4天后症状基本缓解，肌张力明显降低。现已用药2年，未增加剂量。

病历摘要B　女性，41岁，A之妹，28岁分娩后四肢不自主抖动，晨轻暮重，渐出现与其兄相同症状，但进展更快，41岁就诊时，全身肌张力均高，呈僵直状态，伴四肢不自主震颤，生活完全不能自理。所有实验室及影像学检查均正常。服用美多巴62.5mg片，每日3次，2天后肌张力降低，行走基本正常。

讨论　两患者系兄妹，起病年龄相近，均以缓慢进展的肌张力不全为主要表现，症状有明显的昼间波动性，且对小剂量多巴制剂反应迅速、明显、持久。故诊断成立。目前认为DRD并无特异性的实验室及影像学改变，因此诊断主要依赖临床表现及对多巴制剂的反应性。

DRD起病年龄多在12岁以下，该例均为成年，国外报道发病年龄可延长至50～60

岁。两患者表现形式有差异性，男性患者主要表现为重心下移、膝关节屈曲前弓的怪异步态，加之有双侧的病理反射及影像学基底节病灶，因此被误诊为脑梗死、痉挛性截瘫等达14年之久。其妹主要以震颤、僵直等类帕金森病形式起病，由于各项辅助检查均无阳性发现，故一直诊断不明。作者认为，两患者长期误诊的主要原因是对本病的认识不足。国外曾报道最长误诊年限为50余年，应用多巴后仍有戏剧性治疗效果。

病例2

病历摘要 女，12岁，6岁时家长发现走路时双足内翻，双拇趾上翘，小趾部着地，足跟不能着地，右侧较重，晨起时正常，近中午时出现症状，下午较重，病情逐渐进展，约3年后站立或行走时头颈部不自主向右侧扭转，右上肢呈内收位，摆动减少。曾在外院按扭转痉挛、肝豆状核变性等治疗，病情无好转，收住院。系第一胎、第一产，足月顺产。家族中无类似病史。查体：言语清晰，智力正常，肝脾未触及。眼底正常，K-F环(-)。四肢：肌力V级，双上肢肌张力略高，双下肢肌张力明显增高，腱反射活跃，双侧Babinski征（+），双侧Chaddock征（+）。双侧马蹄内翻足。脊柱轻度侧弯。辅助检查：血清铜、铜蓝蛋白正常，血生化、肝功、EEG及颅脑CT检查正常。

治疗经过 入院后给予美多巴片62.5mg/天，分2次口服，3天后症状缓解，现维持治疗2年半，未再增加剂量，学习生活同正常儿。

讨论 本例为儿童起病，首发双足向内扭转，后痉挛性斜颈，并上肢轻度扭转动作，故早期诊为原发性扭转痉挛症。由于DRD可以扭转痉挛为主要发病形式，且有25%患者无明显症状波动性，因此单靠临床表现两者难以鉴别，建议试用小剂量多巴制剂，若在3~5天内有戏剧性治疗效果，持续用药疗效恒定，即可确定DRD诊断。本例症状具有典型的晨轻暮重现象，且合并明显的病理征阳性，若对本病有足够的警惕性，早期诊断应该不难。

（孙 琳）

第十三节 抽动-秽语综合征

抽动-秽语综合征（Gilles de la Tourette Syndrome），又称慢性多发性抽动（chronic multipletic）、多种抽动综合征、多动秽语综合征，是一种运动障碍病。最早由Itard于1825年首先描述，其后法国医师George de la Tourette于1885年报告9例患者，并作了详细描述，故命名为Tourette's syndrome，简称TS。本症是发生于青少年期的一组以头部、肢体和躯干等多部位肌肉的突发性不自主多发抽动，同时伴有爆发性喉音或骂人词句为特征的锥体外系疾病。

一、病因及发病机制

TS的病因不明，多数学者推测本病与基底节、前额叶、边缘系统等部位神经元功能紊乱有关，其病因可能是遗传因素、神经生化代谢及环境因素在发育过程中相互作用的结果。

（一）遗传因素

很多研究认为遗传因素在该病发生中起重要作用。本病有明显的家族倾向，65%~90%的TS病例是家族性的，单卵孪生TS的发病率（53%~56%）明显高于双卵孪生

（8%）。

对TS的遗传方式存在着很大争议，现多认为是一种常染色体显性遗传伴不完全外显率的疾患，且外显率存在性别差异，男性外显率高（0.5～0.9），女性外显率低（0.2～0.8）。TS患者出现强迫性症状或行为障碍较为常见，其家族中精神病病史也较多见，遗传学研究认为TS与强迫症在遗传学上存在相关，可能为同一基因异常的不同表现。

TS患者存有基因缺陷，但到目前为止，对TS患者基因的定位研究尚未得出肯定的结论。Simonic（1998）对一个南非Afrikaner人群中的TS患者和非TS患者的对照研究发现生于南非的欧洲人的TS连锁基因可能位于2p11、8q22及11q23～24。

（二）中枢神经系统的器质性损伤

TS患者大脑的影像学改变主要在基底节。难产、窒息、早产、抽搐及头部外伤等造成的儿童器质性脑损伤可能是导致TS发病的危险因素。约50%的TS患者有肌张力改变或精细运动缺损等轻微的神经系统体征，脑电图可见非特异性的异常改变，这些均支持本病可能为器质性疾病。

（三）中枢神经递质系统异常

1．多巴胺活动过度或多巴胺受体超敏　因多数TS患者的运动和发声抽动对选择性中枢多巴胺D_2受体拮抗剂氟哌啶醇等治疗有较好的疗效，因而多数学者认为TS的发生机制与大脑基底节及边缘系统的皮质多巴胺活动过度或是突触后多巴胺能受体超敏及多巴胺更新率降低而致功能过盛有关。

2．性激素及兴奋性氨基酸的作用　最近的研究认为基底神经节和边缘系统等具有基本生殖功能的脑区发育异常可能与TS有关，这些特殊脑区的发育异常均在性激素的控制之下。TS患者的抽动如触摸、摩擦、吸吮、嗅、骨盆挺伸与秽亵行为可能是生殖行为的不恰当表现，而秽语及爆发性喉音如犬声、喘气声这些含性内容的声音则可能也是生殖行为的不恰当表现。

3．去甲肾上腺素（NE）功能失调假说　小剂量可乐定可使TS患者的症状减轻，故认为本症的病理机制与NE能系统受累有关，小剂量可乐定具有刺激突触前α_2受体作用，从而反馈抑制中枢蓝斑区NE的合成释放，使抽动症状减轻。

（四）精神因素

本病可能与社会心理因素有关。精神创伤、生活事件（如不良的家庭环境、不正确的教育方法、亲子不融洽）、精神过度紧张、应激或情绪波动可诱发或加重抽动症状。抽动可能是愿望被压抑和反抗心理的表现。

（五）感染及免疫因素

昏睡性脑炎伴动眼危象和疱疹脑炎的患者可有TS的临床表现，这些患者的病理解剖和影像学检查发现颞叶、基底节、丘脑、中脑盖部及中脑水管周围有病变，提示基底节或边缘系统的病毒感染可能与TS的发生有关。链球菌感染后自体免疫过程可能与儿童抽动及强迫症状有关，研究发现成人TS患者链球菌M12、M19抗体滴度升高（Muller等2001）。

二、病　　理

有关TS患者的神经病理报告甚少。Balthasar（1957）在1例TS的尸检中发现，纹状体富含多巴胺的细胞群中有一种异常类型的细胞，这种改变可能是TS的病理学基础。

Haber对1例TS患者尸检脑标本的免疫组织化学研究发现，苍白球外侧段背部和苍白球腹侧dynorphin阳性绒毛纤维完全缺乏或明显减少，提示从纹状体纤维投射至苍白球中的神经纤维存在异常。

三、临床表现

本病为慢性病程，有家族遗传倾向，发病年龄2~18岁，多在4~12岁间起病，平均12±4岁，至青春期后逐渐减少。男孩多见，男:女为3~9:1。美国报告的年发病率为45/10万，国内高庆云（1984）报告8~12岁儿童的患病率为242/10万。

1．运动抽动　抽动症状具有一些特征性，如突然、快速、重复、不自主、刻板性、多变性及睡眠时消失。简单的运动抽动为突然发生的、短暂、重复无目的的动作，通常是一个或几个较小的分离的肌肉受累，常常是爆发，平均时间为1~3秒。复杂运动抽动较慢，似有目的性，多组肌群受累，持续时间较长。

抽动通常并不固定，而是随疾病进展逐渐累及身体各部位。由面肌、眼肌、颈肌或上肢肌迅速、反复、不规则的抽动起病，表现为面部不自主的挤鼻、眨眼、努嘴、张口、咬唇、皱额、蹙眉、扮鬼脸等动作，以后渐加重，并累及颈、肩、上肢、躯干及下肢，出现摆头、耸肩、扭颈、肩部和上下抽动、腰部扭动和手指旋扭等。四肢可突发屈曲、伸展、甩动，全身受累时表现为惊跳、伸膝和伸髋、旋转、舞动等各种动作。也可表现为冲动性触摸、刺戮和旋转动作，自身不可克制，严重者由于上肢的剧烈抽动可戳及眼睛而造成面部损伤。抽动发作频繁，一日十几次至数百次，形式多变。分散其注意力或其注意力集中于某事以及主动控制时，抽动可减轻或暂时消失，之后又代偿性加重；入睡时多消失，少数患者在快速眼动睡眠时仍有发生。情绪波动、精神紧张及躯体感染疾病时抽动加重。

2．发声抽动（爆发性喉音）　是诊断TS的主要条件。常于运动抽动开始后数月至4年内出现，也有患者在病初即有此症状，另有少数仅为单一发声抽动。喉部抽动伴发出各种怪声，如清嗓子、喉鸣声、咳嗽声、发哼声、嘿嘿声及各式各样动物叫声，舌部抽动有吹口哨声、咯咯声、嘎嘎声、吱吱声、嘶嘶声、滴答声或啊哈声，鼻部抽动有鼻息声、吸鼻声，唇部抽动有咂嘴声、咂舌声等。30%~60%的患者有秽亵言语，经常发生在少年早期，常以大声突然形式出现，有时发音含糊不清，多伴有发声抽动，常在两个句子中间爆发，有时一遍又一遍地重复相同的污秽词句。发声抽动与其他部位的抽动症状多同步改善或恶化。约50%患者有模仿言语，部分有重复言语，至青春期逐渐消失。

3．感觉抽动　在运动和发声抽动之前患者有一种感觉即先兆症状感觉，可以是局部的一种压力或是不舒服感，当抽动发作后，先兆症状很快消失。先兆症状也可以是一种非局限性、无特征性感觉，例如一种冲动、焦虑或其他精神感觉。

4．伴随症状　TS患者常伴有许多心理和行为症状，其表现多种多样，有时运动和发声抽动已好转或缓解，而伴随症状却十分严重，甚至成为临床主要矛盾。有人报告TS症状消失，但强迫行为或攻击行为常不减轻，甚至可能恶化。

常见的伴随症状有：情绪障碍、强迫症、注意缺陷、多动、学习困难、违纪行为、猥秽和攻击行为、社会适应困难等。有的患者有行为紊乱、怪异，如强迫性行为或思维，表现出难以自控的触摸物体或他人，无目的的用手划圈、咬舌、咬手指、毁容、撞墙、摔臂等自伤行为等。

实验室检查：血、脑脊液化验多正常，心电图多正常。50%～60%的患者可有轻度脑电图异常，但无特异性，主要为慢波或棘波增加。颅脑CT多正常。

头颅MRI检查可能发现两侧基底节体积不对称，双侧尾状核、豆状核的平均体积较正常对照组小，伴有注意缺损的TS患者，左苍白球明显小于右侧。

头颅SPECT检查可见颞叶、额叶及基底节局限性血流灌注减低区。Grunwald等的研究发现抽动发作期间病灶部位局部血流灌注减少，发作期则增多，此与癫痫患者的SPECT图像特点相似，是否与癫痫有相同的病理基础，有待进一步研究。

四、诊断及鉴别诊断

TS为一种复杂的神经精神障碍，诊断主要根据病史和临床症状。

《国际疾病和分类》第10版（ICD－10）标准，诊断要点如下：

1．21岁以前起病，以2～15岁最多见。

2．病程中存在着多种运动抽动与一种或多种发声抽动，但不一定必须同时存在。

3．抽动具有突然、快速、短暂、重复、不自主、无目的、复发等特点，影响多组肌肉。

4．抽动可受意志控制短时间（数分钟至数小时），在应激下加剧，睡眠时消失。

5．抽动症状一天发作多次，几乎天天如此，或间歇发作病程超过1年，在同一年之中症状缓解不超过2个月。

6．排除风湿性舞蹈病、Huntington舞蹈症、肝豆状核变性、肌阵挛、手足徐动症及其他锥体外系统疾病等。

1994年泉州会议通过修订的中国精神疾病分类方案及诊断标准（CCMD－2－R）：

1．病于21岁以前，大多数在2～15岁之间。

2．主要表现为多种抽动动作和一种或多种不自主发声，两者出现于病程某些时候，但不一定同时存在。

3．抽动症状一天反复出现多次，几乎天天如此，但在数周或数月内症状的强度有变化，并能受意志克制数分钟至数小时，病程至少持续一年，且在同一年之间症状缓解不超过2个月以上。

4．不自主抽动和发声，不能用其他疾病来解释。

TS需与风湿性舞蹈病、Huntington舞蹈病、手足徐动症、肌阵挛等疾病鉴别。

五、治疗及预后

一般症状较轻的患者可无须治疗，对已经确诊者则应早期采用药物疗法。治疗原则为：开始治疗可以用小剂量，缓慢增加药量，减轻副作用，尤其在应用神经阻滞剂或可乐定时更重要。治疗要有一定的疗程，适宜的剂量，不宜过早更换药物。当使用单一药物仅部分症状改善或TS有复杂的伴随症状时，可考虑联合用药。然而，多种用药并不是最佳手段，应持慎重态度。关于维持治疗问题，由于药物治疗是对症性的，故应进行一定时期的维持治疗。维持治疗时间要根据每个患者的具体情况而定，对于较轻的患者维持治疗需6～12个月，对于重症患者，应维持治疗1～2年或更多时间。维持治疗量一般为治疗量的1/2～2/3。

（一）药物治疗

1．氟哌啶醇（haloperidol） 为选择性中枢多巴胺受体阻滞剂。1961年Seignot报告用氟哌啶醇治疗抽动获得成功，其后有不少报告证实此药确有疗效，现已广泛用于TS，为首选药物，疗效可达60%～90%，主要对运动和发声抽动有效，可使许多TS患者恢复常态，但对TS的一些伴随症状效果不明显。开始时，氟哌啶醇每次口服0.25～0.5mg，一日2～3次，或0.5mg/d，睡前一次服用，逐渐加量、一般每隔3～5天增加1次，有效量往往达5～30mg/d，一般2～10mg/d。通常剂量儿童为1.5～14mg/d［0.25～0.5mg/（kg·d）］，成人16mg/d［0.5mg/（kg·d）］，可1次或分次口服。症状控制后，剂量应逐渐减少至每日维持量在10mg以下。

约半数患者不能耐受其不良反应，如情绪恶劣、嗜睡、锥体外系症状、认知迟钝而影响学习、心脏传导阻滞等，动作徐缓及静坐不能是氟哌啶醇治疗最主要的不良反应。应同时并用苯海索以减少锥体外系反应。部分患者在开始用药或加药过程中会出现动眼危象，即双眼强直性上视，用海俄辛肌注可缓解。氟哌啶醇最低有效浓度为2.0ng/ml，血药水平超过6ng/ml可出现不良反应。

2．哌咪清（pimozide） 疗效与氟哌啶醇相似，但无镇静作用，易被患者接受。现作为二线药物已得到广泛的应用。药物作用时间长，单次口服时间为24小时，故日服1次即可。开始量为0.5～1mg/d，最好晨服；以后每周可小量增加，直至抽动症状被控制。一般儿童2～6mg/d，最大用量0.2mg/（kg·d），成人4～12mg/d，维持量为3～6mg。哌咪清引起心脏传导阻滞较氟哌啶醇更常见，可引起T波倒置、U波出现、Q－T间期延长、心率过缓等，故用药前和治疗过程中每隔1～2月应进行心电图检查，一旦出现T波倒置、U波出现等应停药；Q－T间期延长不很明显时可继续用药但不能再加量。长期使用可出现焦虑情绪。

3．泰必利（tiapride） 本品疗效不如氟哌啶醇，优点为不良反应轻。对氟哌啶醇不耐受者可改用此药。Eggers等的研究表明泰必利对TS有明确疗效。开始剂量为50～100mg/d，分2～3次口服，以后根据病情逐渐加量，常用剂量为200～300mg/d，儿童一般不超过600mg/d。大多数病例的疗效出现于用药1～2周后。不良反应有嗜睡、头昏、无力，大剂量可出现恶心呕吐。

4．舒必利 本品对控制抽动症状也有较好效果。抗抽动剂量为200～400mg/d。主要不良反应有困倦、抑郁、焦虑、轻度震颤和性欲降低等。

5．五氟利多 有人报告经氟哌啶醇和哌迷清治疗本症未见效的病例，服用五氟利多获得疗效，而且不良反应，尤其嗜睡较其他药物轻（Shapiro等 1983）。

6．α_2肾上腺素能受体阻滞剂盐酸可乐定（Clonidine） 本品治疗TS的药理作用可能是抑制蓝斑区突触去甲肾上腺素的释放，从而使抽动症状减轻。可乐定是一种安全有效的抗抽动症药物，有效率为22%～70%，起效时间较氟哌啶醇慢，需3周或更长时间才有效。另外，对伴有注意缺陷和多动的治疗可首选可乐定。

可乐宁有片剂和皮肤贴片两种。口服开始剂量为0.025～0.075mg/d，分2～3次口服，缓慢加药，一般每日总量不超过0.5mg，或按3μg（kg·d）计算用量。对于一些不愿服药的儿童可用贴片，贴片（每片含2mg）可贴于两侧耳后，每次可贴1/2～1片，每周更换1次。可乐宁的不良反应有嗜睡、口干、头痛、头昏、易激惹、心率增快及血压下降等。治

疗过程中应监测血压和脉搏情况，定期行心电图检查。一旦出现不良反应，应调整剂量和减慢加药速度。在治疗过程中不可骤停药物，否则可出现急性停药反应。

7. 氯丙咪嗪　本品可增加脑内 5－HT 的水平，对 TS 伴发的强迫症状有效，儿童每日 3mg/kg，成人起始剂量为 25mg/d，此后根据病情缓慢加药，成人最大剂量为 250mg/d。不良反应有口干、镇静、震颤、便秘、排尿困难和性功能障碍等。

8. 氟西汀　为新一代抗忧郁剂，氟伏草胺同样有效。氟西汀开始剂量为每日 20mg，此后逐渐加至 60～80mg/日。儿童对此药的激活作用较敏感，其开始剂量为隔日 10～20mg/日。与氯丙咪嗪比较，氟西汀的不良反应较轻、较少。氟西汀可引起消化不良、恶心、皮疹或出现轻躁狂表现。研究表明，儿童服用少量氟西汀很安全。

9. 奥氮平　是一种非典型的具有包括 DA－2、5－HT2A 和 2C 拮抗作用的多种受体活性的精神抑制剂。Budman 等的研究表明此药能明显减轻抽动症状，但对伴随症状无效。最终剂量为 2.5～20mg/d，平均 10.9mg/d。常见不良反应有嗜睡、体重增加、食欲增加、口干、短暂性无症状性低血糖等。作者认为奥氮平可作为治疗运动抽动及 TS 的常规精神抑制剂。

10. 控制注意缺陷和多动的药物　首选可乐宁，Cohen（1992）报道，可乐宁对 TS 伴发注意缺陷和多动有较好效果。

11. 肌苷　有人认为肌苷治疗可能有效。认为肌苷是嘌呤类代谢中间产物，可通过血脑屏障，快速进入中枢神经组织，并具有镇静、抗惊厥作用，能增加多巴胺释放，认为不能排除肌苷作用于多巴胺能神经轴突末梢部位起类似氟哌啶醇的多巴胺受体拮抗剂的作用。赵春玉等报道肌苷与氟哌啶醇联合治疗效果更好，且可减少氟哌啶醇的用量，减少不良反应。

12. 其他　利他林对治疗注意缺陷和多动有争议，因中枢兴奋剂可加重患者的抽动症状。此外三氟拉嗪、盐酸氟桂嗪、纳屈酮、安定、维生素 E、维生素 B_6 等药物可用于 TS 的治疗。

关于联合用药，多在下列情况下应用：一是患者的症状用氟哌啶醇单一治疗不能控制或不良反应太大不能继续治疗；二是患者用可乐定后，运动和发声症状仍存在。常用氟哌啶醇和可乐定合用，优点在于二者均为很小剂量，即可达到满意的效果，而不良反应较少。也可联用氟哌啶醇和泰必利。

（二）心理治疗

本病对人格的不良影响十分常见，因而患者会受到高度精神病理学的影响，有的在抽动控制后仍不能适应社会。所以应强调对因、对症治疗的同时，注意精神心理的治疗。

1. 支持性心理治疗　对于 TS 患者来说，心理治疗的目的不是直接消除抽动症状，主要是支持和帮助患者消除心理困扰，减少焦虑、抑郁情绪，适应现实环境。在药物治疗的同时，应重视患者的学习和生活环境，及时解决环境中的应激，并给予心理治疗和心理教育。

2. 行为疗法　通常包括以下方法：

（1）消极练习法　是根据多次重复一个动作后可引起积累性抑制的理论。可令患者在指定的时间里（15～30 分钟），有意识地重复做某一抽动动作，随着时间进展，患者逐渐感到疲劳，抽动频率减少，症状减轻。

（2）自我监督法　即鼓励患者通过自我监督以达到减少或控制抽动。令患者每天在指定的时间内将自己的不自主运动详细记录下来，如抽动的次数、频率与环境有无关系等。通过一段时间的记录，可增强患者对抽动的意识，并努力去克服。此法适用于成人或较大儿童。

（3）松弛训练　让患者学会放松和呼吸调节，把紧张的肌肉松弛下来，可使抽动减轻，对改善焦虑情绪也有作用。

（4）行为反向训练　行为反向训练是应用一种与抽动相反的或不一致的对抗反应来控制抽动。对抗反应可通过拉紧与抽动相对应的肌肉以阻止运动抽动发生。采用紧闭嘴，通过鼻腔进行慢节奏深呼吸可抑制发声抽动。则慢节奏经过口腔深呼吸可抑制鼻发声抽动。

（三）外科治疗

对于难治性 TS 可用手术治疗，多采用立体定向进行未定带、丘脑腹外侧核或丘脑中间板毁损术，对减少难治性 TS 抽动的严重程度有显著的远期疗效。

本病呈慢性病程，病情波动，时好时坏，有周期性缓解与复发，须较长时期服药治疗。预后良好，大部分患者于青春期后症状缓解。近期发现本病也可自然缓解（7%～19%）。本症的抽动症状大多预后良好。随访研究表明，有 50%的患者完全恢复，约 40%的患者部分改善，仅约 5%患者持续到成年，罕见进展为精神分裂症者。男性患者预后较女性患者好。伴品行障碍的患者容易导致刑事犯罪，预后可能较差。本病不影响患者的寿命。

（刘爱芬）

临床病例讨论

病历摘要　男性，9 岁，因发作性不自主抽动伴发声 3 年于 1996 年 7 月 12 日来诊。患者 3 年前无明显诱因出现不自主的眨眼，皱眉、努嘴、扮鬼脸、摆头、耸肩等动作，初呈一过性，比较轻，其后症状渐加重，从头部发展至全身，抽动发作频繁，一日十几次至数百次。抽动于分散其注意力或其注意力集中于某事时减轻或暂时消失，入睡时消失，在情绪波动、精神紧张及感冒发烧时加重，自行控制可以短时减轻。发病约 9 月后出现不自主的发出各种声音如清嗓子、咳嗽声、咯咯声、咂嘴声等。上课注意力不集中、多动，经常做小动作，学习困难。患儿系第一胎，母孕期无服药及患病史，分娩顺利，生长发育与同龄儿同，无特殊病史可载。家族中无类似病史。患儿系随祖父母长大，入学时回到父母身边，父母性格比较急躁。神经系统查体无异常。血生化、肝功、肾功、血沉、风湿系列均正常。心电图、脑电图、颅脑 CT 均正常。诊断抽动－秽语综合征，应用氟哌啶醇(2mg，每日 3 次)、肌苷等治疗，用药时症状可减轻，停药后症状即复发。坚持连续用药 2 年，2001 年随访症状基本控制，学习成绩中等。

讨论　此患儿无阳性家族史，病史中，患儿祖父母对患儿比较溺爱，入学后回到父母身边，生活环境有很大变化，父母忙于工作，无暇顾及患儿，患儿对家庭和学校的陌生环境均不适应，这或许与诱发本病有关。笔者曾遇到过近 10 例以学习和家庭生活环境改变为诱因的 TS 患者，值得注意。

（刘爱芬）

参考文献

1. 荣娟，陈生弟．帕金森病与遗传因素．中华老年医学杂志，1999，18:180
2. 高枫，陈清棠．帕金森病线粒体功能缺陷的研究进展．中华神经科杂志，1998；31:244
3. 许继平．帕金森病的动态免役学研究．中华神经精神科杂志，1990，23:155
4. 许继平，刘孟安，石寿森，等．帕金森病、帕金森综合征、原发性震颤的 TGAb、TMAb 和甲状腺功能的测试研究．中华神经精神科杂志，1995，28:914
5. 许继平，李玉莲，蔺新英，等．帕金森病患者血液抗氧化功能的变化及多巴制剂与 VitE 对其影响的研究．中风与神经疾病杂志，2000，17:46
6. 王新德执笔．帕金森病及帕金森综合征的诊断标准和鉴别诊断．中华神经精神科杂志，1985，4:256
7. 王新德执笔．帕金森病及帕金森综合征的分类（草案）．中华神经精神科杂志，1985，4:255
8. 王荣福，C Loc' h，B Mazire. 正电子发射计算机断层显像/18F－多巴胺受体显像和血浆 18F－多巴放射性测定早期诊断帕金森病的实验研究．北京医科大学学报，1999，16:99
9. 许继平，蔺新英，李玉莲．维生素 E、C 在 CVD 和 PD 患者中抗氧化作用的临床研究．中风与神经疾病杂志，2001，18:159
10. 梁立平．左旋多巴诱发自由基增高的机制与防治．中华神经科杂志，1998，31:223
11. 祖衡兵，陈生弟．儿茶酚－氧位－甲基转移酶抑制剂治疗帕金森病研究现状．中华老年医学杂志，1999，18:123
12. 许继平，李大年．帕金森病治疗新进展．中华神经精神科杂志，1997，3:182
13. 王新德，张文记，陈生弟，等．托卡朋治疗帕金森病运动功能波动的临床观察．中华老年医学杂志，1999，18:84
14. 许继平．帕金森病的药物疗法现状．现代康复杂志，2000，2:332
15. 魏岗之．血管性帕金森综合征的临床病理报告．中华内科杂志，1994，33:474
16. 袁云，陈清棠，高唯一，等．Huntington 舞蹈病大脑免疫病理改变及其和痴呆精神异常的关系．中华神经科杂志，2001，34:12
17. 戴三冬，高素荣．Huntington 氏舞蹈病与痴呆．中华神经精神科杂志，1988，21:369
18. 高素荣，戴三冬，刘捷．Huntington 病的智能障碍．卒中与神经疾病杂志，1995，2:169
19. 刘淑萍，李大年，王淑贞，等．遗传性神经棘红细胞增多症．中华神经科杂志，2001，34:16
20. 杨任民．舞蹈样运动－棘红细胞增多症．国外医学神经病学神经外科学分册，1987，14:175
21. 谭东．肉毒杆菌毒素 A 对 Meige 综合征的治疗观察．临床神经病学杂志，1995；8:4
22. 陈嵘，梁秀龄，李洵桦，等．多巴反应性肌张力障碍七例报告．中华神经科杂志，1999，32:102
23. 张颖冬，袁延干，翟书涛．Tourette 综合征的 SPECT 发现．中国神经精神疾病杂志，1994，20:59
24. 赵春玉，赵宝东，阎连秋，等．150 例 Tourette 综合征治疗．中华神经科杂志，1997，30:173
25. 袁辉，李作汉．产科并发症和抽动秽语综合征．临床神经病学杂志，1999，12:52
26. 吴北燕，毕伟．Tourette 综合征的局部脑血流改变．脑与神经疾病杂志，1997，5:222
27. 钱连华，华于静．Tourette 综合征患者 9～12 年随访研究．中国神经精神疾病杂志，1996，22:357
28. 钱连华，华于静．Tourette 综合征的病因学研究进展．国外医学神经病学神经外科学分册，1994，21:255
29. 陈学诗．现代精神疾病治疗学．山东科学技术出版社，1997，100～108
30. 李雪荣．现代儿童精神医学．湖南科学技术出版社，1994.250～256
31. 梁九根，吕斌，毕伟等．多发性抽动症患者脑 SPECT 与 CT/MR 及 EEG 比较性研究．中国神经精神疾

病杂志，1999，25:172

32. 刘智胜 .Tourette 综合征的遗传学研究进展．国外医学神经病学神经外科学分册，1998，25:255
33. Ginovart N, Lundin A, Farde L, et al. PET study of the pre – and post – synaptic dopaminergic markers for the neurodegenerative process in Huntington's disease. Brain, 1997, 120:503
34. Allain H. Parkinson's disease: the treatment options. BMJ.1999, 23:319
35. Barker R. Parkinson's disease : the treatment options. J Neurol Neurosurg psychiatry, 2000, 4:538
36. Brooks DJ. Dopamine agonists: their role in the treament of Painson's disease . J Neurol Neurosurg psychiatry, 2000, 6:685
37. Tolosa E. S, Santamaria J. Parkinsonism and basal ganglia infarcts. Neurol, 1984, 34:1516
38. Mayo J, Arias M, Leno C, et al. Vascular Parkinsonism and peri – artertisnodosa. Neurol, 1986, 36:874
39. Jellinger K. Overview of morphological changes in Parkinson' s disease. Adv Neurol, 1987, 45:1
40. Goto S, Kunitoku N, Soyama N, et al. Posteroventral pallidotomy in a patient with parkinsonism caused by encephalopathy. Neurol, 1997, 49:707
41. Murrow RW, Schweiger GD, Kepes JJ. et al. Parkinsonism due to a basal ganglia lacunar state: clinicopathologic correlation. Neurol, 1990, 40:897
42. Yamanouchi H, Nagura H. Neurological signs and frontal white matter lesions in vascular parkinsonism. Stroke, 1997, 28:965
43. Adams RD, Victor M, Ropper AH. The inherited metabolic diseases of the nerevous system in: Priciples of Neurology. 6th ed. McGraw Hill Text, 1997. 920 ~ 987
44. Swain KF. Hallerorden – spatz syndrome and brain iron metabolism. Arch Neurol, 1991, 48:1285
45. Vonsatttel JP, DiFiglia M. Huntington disease. J Neuropathol Exp Neurol, 1998, 57:369
46. The Huntington's Disease Collaborative Research Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. Cell, 1993, 72:971
47. Cammarata S, Caponnetto C, Tabaton M. Ubiquitin – reactive neurites in cerebral cortex of subjects with Huntington's chorea: a pathological correlate of dementia? Neurosci Lett, 1993, 156:96
48. Jackson M, Gentleman S, Lennox G, et al. The cortical neuritic pathology of Huntington's disease. Neuropathol Appl Neurobiol, 1995, 21:18
49. Ho LW, Carmichael J, Swartz J, et al. The molecular biology of Huntington's disease. Psychol Med, 2001; 31:3
50. Becher MW, Kotzuk JA, Sharp AH, et al. Intranuclear neuronal inclusions in Huntington's disease and dentatorubral and pallidoluysian atrophy: correlation between the density of inclusions and IT15 CAG triplet repeat length. Neurobiol Dis, 1998, 4:387
51. Gutekunst CA, Li SH, Yi H, et al. Nuclear and neuropil aggregates in Huntington's disease: relationship to neuropathology. J Neurosci, 1999, 19:2522
52. Wellington CL, Leavitt BR, Hayden MR. Huntington disease: new insights on the role of huntingtin cleavage. J Neural Transm Suppl , 2000, 58:1
53. Lunkes A, Trottier Y, Mandel JL. Pathological mechanisms in Huntington's disease and other polyglutamine expansion diseases. Essays Biochem, 1998, 33:149
54. Sieradzan KA, Mechan AO, Jones L, et al. Huntington 's disease intranuclear inclusions contain truncated, ubiquitinated huntingtin protein. Exp Neurol, 1999, 156:92
55. Kalchman MA, Graham RK, Xia G, et al. Huntingtin is ubiquitinated and interacts with a specific ubiquitin – conjugating enzyme. J Biol Chem, 1996, 271:1938
56. Maat – Schieman ML, Dorsman JC, Smoor MA, et al. Distribution of inclusions in neuronal nuclei and dystrophic neurites in Huntington disease brain. J Neuropathol Exp Neurol, 1999, 58:129

57. Gourfinkel – An I, Cancel G, Duyckaerts C, et al. Neuronal distribution of intranuclear inclusions in Huntington 's disease with adult onset. Neuroreport, 1998, 9:1823
58. Zakzanis KK. The subcortical dementia of Huntington's disease. J Clin Exp Neuropsychol, 1998, 20:565
59. Hofmann N. Understanding the neuropsychiatric symptoms of Huntington's disease. J Neurosci Nurs, 1999, 31:309
60. Quinn N. Schrag A. Huntington's disease and other choreas. J Neurol, 1998, 245:709
61. de Vries BB, Arts WF, Breedveld GJ, et al. Benign hereditary chorea of early onset maps to chromosome 14q. Am J Hum Genet, 2000, 66:136
62. Schrag A, Quinn NP, Bhatia KP et al. Benign hereditary chorea – entity or syndrome? Mov Disord , 2000, 15:280
63. Carapetis JR, Currie BJ. Rheumatic chorea in northern Australia: a clinical and epidemiological study. Arch Dis Child, 1999, 80:353
64. Freeman TB, Hauser RA, Sanberg PR, et al. Neural transplantation for the treatment of Huntington's disease. Prog Brain Res, 2000, 127:405
65. Rubio JP, Danek A, Stone C, et al. Chorea – acanthocysis: genetic linkage to chromosome 9q21. Am J Hum Genet, 1997, 61:899
66. Kirton CA. Meige syndrome secondary to basal ganglia injury: a potential cause of acute respiratory distress. Can J Neurol Sci, 2001, 28:167
67. Mauriello JA Jr. Drug – associated facial dyskinesias – a study of 238 patients. J Neuroophthalmol, 1998, 18:153
68. Muta D. Bilateral pallidal stimulation for idiopathic segmental axial dystonia advanced from meige syndrome refractory to bilateral thalamotomy. Mov Disord, 2001, 16:774
69. Gundel H, et al. Social phobia in spasmodic torticollis. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2001, 71:499
70. Brachear A. The botulinum toxins in the treatment of cervical dystonia. Semin Neurol, 2001, 21:85
71. Nagatsu T, Ichinose H . Autosomal – dominant Dopa – responsive dystonia, caused by mutations in the GTP – cyclohydrolase I gene. Vopr Med Khim, 1998, 44:225
72. Torbjoern G. Nygaard TG, Marsden CD. et al. Dopa-responsive dystonia: Long-ter, treatment response and prognosis. Neurology , 1991, 41:174
73. Nygaard TG, Marsden CD, Duvoisin RC. Dopa responsive dystonia. Adv Neurol, 1988, 50:377
74. Harwood G, Hierons R, Fletcher NA, et al. Lessons from a remarkable family with dopa-responsive dystonia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994, 57:460
75. Babel TB, Warnke PC, Ostertag CB. Immediate and long term outcome after infrathalamic and thalamic lesioning for intractable Tourette's syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2001, 70:666
76. Bruggeman R, van der Linden C, Buitelaar JK, et al. Risperidone versus pimozide in Tourette's disorder: a comparative double – blind parallel – group study. J Clin Psychiatry , 2001, 62:50
77. Budman CL, Gayer A, Lesser M, et al. An open – label study of the treatment efficacy of olanzapine for Tourette' s disorder. J Clin Psychiatry, 2001 , 62:290
78. Burd L, Kerbeshian PJ, Barth A, et al. Long – term follow – up of an epidemiologically defined cohort of patients with Tourette syndrome. J Child Neurol, 2001, 16:431
79. Cohen A, Leckman JF. Sensory tics and premonitory urges. J Clin Psychiatry, 1992, 53:319
80. Demeter S. Structural imaging in Tourette syndrome. Advance in Neurology, 1992, 58:201
81. Golden GS. Tourette syndrome: recent advance. Neurol Clin, 1990; 3:705
82. Holzer JC, goodman WK, Leckman JF, et al. Obsessive – Compulsive disorder with and without a chronic tic disorder: a comparison of symptoms in 70 patients. Br J Psychiatry, 1994, 164:469
83. Hyde TM, Emsellem HA, Randolph C, et al. Electroencephalographic abnormalities in monozygotic twins Tourette 's syndrome. Br J Psychiatry, 1994, 164:811

84. Kano Y, Ohta M, Nagai Y, et al. A family study of Tourette syndrome in Japan. Am J Med Genet, 2001, 105:414

85. Koesoff EH, Singer HS. Tourette syndrome: clinical characteristics and current management strategies. Paediatr Drugs, 2001, 3:355

86. Kurlan R, Majumdar L, Deely C. A controlled trial of propoxyphene and naltrexone in patients with Tourette syndrome. Annals of Neurology, 1991, 30:19

87. Kurlan R. Hypothesis Ⅱ. Tourette's syndrome is part of a clinical spectrum that includes normal brain development. Arch Neurol, 1994, 51:1145

88. Leckman JF, Hardin MT, Riddle MA. Clonidine treatment of Gilles de la Tourette syndrome. Archives of General Psychiatry, 1991, 48:324

89. Lichler DG, Jackson LA, Schachter M. Clinical evidence of genomic imprinting in Tourette's syndrome. Neurology, 1995, 45:924

90. Moriarty J, Costa DC, Schmitz B, et al. Brain perfusion abnormalities in Gilles de la Tourette's syndrome. Br J of Psychiat, 1995, 167:249

91. Muller N, Kroll B, Schwarz MJ, et al. Increased titers of antibodies against streptococcal M12 and M19 proteins in patients with Tourette's syndrome. Psychiatry Res, 2001, 101:187

92. Park S, Como PG, Cui L, et al. The early course of the Tourette's syndrome clinical spectum. Neyrology, 1993, 43:1712

93. Peterson B, Riddle MA, Cohen DJ, et al. Reduced basal ganglia volumes in Tourette's syndrome using three-dimensional reconstruction techniques from magnetic resonance images. Neurology, 1993, 43:941

94. Peterson BS, Staib L, Scahill L, et al. Regional brain and ventricular volumes in Tourette syndrome. Arch Gen Psychiatry, 2001, 58:427

95. Riddle MA, Rasmusson AM, Woods SW, et al. SPECT imaging of cerebral blood flow in Tourette syndrome. Advances in Neurology, 1992; 58:207

96. Robertson M, Schnieden V, Lees Peterson AL. An evaluation of benavioral treatments for Touertte syndrome. Behavior Research and Therapy, 1992, 30:167

97. Robertson M, et al. The treatment of Gilles de la Tourette syndrome by limibic leucotomy. J Neurol Neurosurg Psychiat, 1990, 53:691

98. Robertson MM, Stern JS. Gilles de la Tourette syndrome: symptomatic treatment based on evidence. Eur Child Adolesc Psychiatry, 2000, 9 Suppl:160

第二十二章　神经系统变性病

第一节　概　　述

（一）一般概念

变性疾病来自英文“degenerative diseases”。形容词 degenerative 的文学含义是指一种反社会倾向、道德败坏的不良行为状态，它本身暗示了一种无可理解的、从以往正常水平下降至低功能水平的状态。无论是理论学者还是神经病学者都认为这一疾病的概念是不完善的。事实上，这组疾病依赖于遗传因素，或者至少在同一家族有一个以上成员患病的倾向，因此称之为遗传变性病（heredodegenrative）更为合适。早在 1902 年 Gowers 就提出受累及的神经元缺乏“生命耐受力”而导致在成熟前死亡是这类疾病的病因。这一概念体现了一个未证实的假说，这就是细胞的老化和变性疾病基于相同的过程。当今的神经病理学家对此表示接受，并在试图通过现代技术予以证实。

近年来，数种以前归类为变性的疾病被证实与代谢异常、中毒、营养障碍有关，有些疾病是由“慢病毒”或由非病毒感染因子引起。随着知识的更新，越来越多未知病因的疾病随着其病因的明确，分类趋于合理。在所有神经系统疾病病因明确以前，将那些病因不明、以神经系统某一部分或多部分进行性退行性变为特点并相互联系的一组疾病暂时归为一大类，统称为变性疾病。

萎缩（atrophy）和变性（degeneration），二者都用于描述本类疾病。这可能引起人们的困惑。Spats 认为只有在纯组织病理学的意义上二者有区别。萎缩特指神经元逐渐消耗和丧失，受累的细胞残痕无分解产物，最终是细胞数量大大减少，纤维胶质细胞增生。对这一过程，新的、流行的、借鉴于胚胎学的病理术语称为细胞凋亡。变性系指神经细胞髓鞘和组织快速的崩解过程。其分解产物导致吞噬细胞反应活跃和胶质细胞增生。二者之间的不同在于组织崩解的速度和形式。按照 Spats 对变性和萎缩术语的理解，许多以变性为特点的疾病，目前已知是代谢性的，而以往证明与代谢有关的纯粹萎缩性疾病则是非代谢性的。

（二）一般临床特点

这类疾病经过长时间的神经功能正常期后隐匿起病，病程呈慢性进行性，可持续多年甚至十几年或更长。从这一点看，这类疾病与多数代谢性疾病不同，常不能确定精确的发病日期。有时，病人家属提供突发神经功能丧失的历史，特别是有外伤、感染、外科手术、或其他可记忆的事件与最初的症状同时出现的情况下。仔细、巧妙地询问病史常使病人或家属回忆起一些存在已久但未引起注意的细微症状。外科手术等其他应激反应是否诱发或加重变性疾病尚无肯定答案，但似乎可能性不大。事实上，这些变性疾病的发展过程取决于其本身的特性，与已知的先前经历的事件无关。症状出现在病理过程的后期，只有当神经细胞丧失的程度达到或超过针对某一特殊神经系统的保护能力时，才会出现症状。

家族性发病是非常重要的一点。在初次接触患者时难以问出病史。家族可以很小，也可大而分散，因此患者不知道其他人员的健康情况。患者家属也可能不愿承认有某种神经性疾病家族史。此外，因家族其他成员的病情比患者更为严重或轻得多而意识不到这是一种家族遗传性疾病。在后一种情况，只有仔细检查其他家族成员才可能发现遗传疾病的存在。然而，应该注意，疾病的家族发病现象并不一定是遗传的，也可能提示家族多位成员曾暴露同种的感染或毒性物质。

病程进行性发展是神经系统变性疾病的一个规律，只有少数例外。病程不受内、外科医疗措施的影响。部分这类疾病为非进展性，更有甚者部分症状（如帕金森病的症状）可因有经验的治疗而缓解。

临床表现和病损的双侧对称性是变性疾病另一个值得注意的特征，以此可将数种该组疾病从众多其他神经系统疾病中鉴别出来，当然，这一原则有限制条件，对于某些变性疾病的早期（如帕金森病、肌萎缩、侧索硬化）可能主要累及一个肢体或一侧身体，然而，尽管以不对称起病，但不久可发展为对称性。

（三）一般病理特征

许多变性疾病具有选择性侵犯解剖或生理上相关的神经元的特点。如肌萎缩侧索硬化，病理过程仅局限于大脑皮层、脑干、脊髓的运动神经元；某些进行性共济失调型变性，病变只影响小脑的蒲肯野细胞。因此，这些变性疾病曾称为系统萎缩或系统性的神经元萎缩。其中很多被证明与遗传密切相关。然而，某些神经元系统选择性易患，并非变性疾病独有的特性。已知病因的几种疾病对神经系统的作用也有相同的情况，例如，白喉毒素选择性地影响近脊神经节的周围神经髓鞘；磷酸三邻甲酚，影响脊髓的皮质脊髓束和脊髓运动神经元；蒲肯野细胞对高热特别敏感；小脑颗粒细胞对甲基汞化合物易感；海马神经细胞对缺氧敏感。但在 Alzheimer 病和部分其他变性病，病理改变则较弥散，似乎没有选择性。

病理过程的基础为神经元缓慢消耗和脱失，不仅有细胞体的消失，也有其相应的树突、轴突和髓鞘的消失，但不伴有明显的组织反应或细胞反应。因此，脑脊液（CSF）常无变化或变化甚微，最多只有蛋白含量轻度升高。另外，因为这些疾病无一例外地导致组织丧失（不像肿瘤或炎症时有新的组织形成），影像学无改变或显示神经组织容积减小以及相应的 CSF 成分增加。这些影像学的发现有利于鉴别神经元萎缩和其各种神经系统进行性疾病如肿瘤、感染和其他炎性过程。

（陆　伟）

第二节　多系统萎缩

多系统萎缩（multiple system atrophy，MSA）是由 Graham 和 Oppenheimer 于 1969 年首次命名的一组原因不明的散发性成年起病的进行性神经系统多系统变性疾病，主要累及锥体外系、小脑、自主神经、脑干和脊髓。

本综合征累及多系统，包括纹状体黑质系及橄榄脑桥小脑系，脊髓自主神经中枢乃至脊髓前角、侧索及周围神经。临床上表现为帕金森综合征，小脑、自主神经、锥体束等功能障碍的不同组合，故临床上可归纳为 3 个综合征：主要表现为锥体外系统功能障碍的纹

状体黑质变性（SND），主要表现为自主神经功能障碍的 Shy - Drager 综合征（SDS）和主要表现为共济失调的散发性橄榄脑桥小脑萎缩（OPCA）。实际上，这些疾病之间常常难以截然划分。Graham 和 Oppenheimer 总结文献中具有类似临床症状和体征的病例，提出这三个综合征是不同作者对神经系统一个独立的变性疾病的分别描述和命名，它们之间仅存在着受累部位和严重程度的差异，在临床上表现有某一系统的症状出现较早，或者受累严重，其他系统症状出现较晚，或者受累程度相对较轻。神经病理学检查结果证实各个系统受累的程度与临床表现的特征是完全一致的。目前，在 MEDLINE 数据库中，散发型 OPCA、SDS 和 SND 均归类在 MSA 中。

一、病因及发病机制

MSA 的病因不明。目前涉及的有脂质过氧化损伤、酶代谢异常、慢病毒感染、神经元凋亡、少突胶质细胞胞质内包涵体等。

（一）少突胶质细胞胞质内包涵体

少突胶质细胞胞质内包涵体（oligodendroglial cytoplasmic inclusion）是 MSA 的组织学特点，少突胶质细胞在发病机制中起重要作用。过去多认为在 MSA 病理改变中，神经元变性、脱失是原发性的，是病理改变的基础，而脱髓鞘是继发性的。自发现少突胶质细胞胞质内包涵体以来，有些作者对 MSA 的发病机制提出了新的观点，认为少突胶质细胞在发病过程中起着与神经元变性同样重要的作用，理由是银染和免疫组化显示少突胶质细胞的细胞内异常改变比神经元本身的改变更明显，更特征。Nakazato Yoichi 等观察到的少突胶质细胞胞质内包涵体的分布部位和密度与疾病变性的严重程度一致。但也有作者认为少突胶质细胞胞质内包涵体数量的多少与 MSA 病变的严重程度无明显相关性。Papp 等观察到少突胶质细胞密度较高的部位是在初级运动皮质、锥体和锥体外系统、皮质小脑投射纤维、脑干的自主神经网络中枢。少突胶质细胞的主要功能就是维护有髓纤维髓鞘的完整性，当少突胶质细胞内结构异常时，其功能必然受到影响，这可能是导致髓鞘脱失的重要原因。

（二）神经元凋亡

有人认为其发病机制与神经元凋亡有关。神经系统存在两种类型的神经元死亡：坏死和凋亡（apoptosis）。发生凋亡时细胞膜保持着完整性，仅表现为细胞体积变小，细胞器结构和形态均存在，溶酶体成分保存，核染色质浓缩，内源性 DNA 内切酶激活，使 DNA 降解产生 DNA 片段和凋亡小体。

（三）酶代谢异常

见橄榄脑桥小脑萎缩。

二、病　　理

病理表现为大体标本可见小脑、脑干和脊髓萎缩、变细，镜下上述特定部位的神经细胞变性脱失，胶质细胞增生和有髓纤维脱髓鞘。病理改变的主要部位在脑桥桥横纤维、脑桥基底部核，延髓下橄榄核、迷走神经背核、蓝斑，小脑中、下脚，小脑齿状核及半球，中脑黑质和基底节的苍白球、尾状核、壳核，脊髓中间外侧柱细胞、前角细胞等部位的神经元丧失和胶质增生；皮质脊髓束变性、髓鞘脱失。周围神经主要为脱髓鞘病变。

（一）黑质、纹状体和蓝斑病变

是导致患者发生帕金森综合征的主要原因，神经元丢失以黑质致密带外侧1/3为著，黑质色素细胞消失；早期出现纹状体的神经元减少，以壳核的后背侧2/3最严重；苍白球广泛受累，蓝斑神经元减少；上述病理改变与特发性帕金森病完全一致。

（二）桥核和小脑蒲肯野细胞病变

临床以OPCA为其突出症状。神经元丢失显著的部位有桥核、小脑蒲肯野细胞和下橄榄核，其中小脑中脚受累比较明显，但是小脑颗粒细胞、齿状核和小脑上脚通常无明显改变。

（三）自主神经病变

自主神经功能衰竭的病理改变主要位于脊髓的中间外侧细胞柱和迷走神经背核，病变同时累及交感和副交感系统。其他受累的细胞有脑干腹外侧网状结构中的单胺能神经元和弓状核细胞。脊髓骶2、3段腹侧前角细胞中的Onuf's核系调控膀胱和直肠括约肌的自主神经中枢，也有明显损害。在下丘脑可见轻度的神经元丢失。

（四）少突胶质细胞胞质内包涵体

最常见和特征性的病理改变是用Gallyas染色和免疫组化染色或改良的Bielschowsky银染法在白质有广泛弥漫少突胶质细胞胞质内包涵体，也称"少突神经胶质细胞缠结样包涵体（oligodendroglial tangle-like inclusion)"，或称"神经胶质细胞胞浆包涵体（glial cytoplasmic inclusion，GCI)"、"少突胶质细胞微管缠结（oligodendroglial microtubular tangle)"。主要存在于小圆形细胞核周围的半月形/镰刀形，或紧邻细胞核的火焰嗜银结构，这些结构主要是改变了的微管构成的。电镜下这种包涵体为直径10~25nm左右，由细颗粒样物质构成的管网结构，主要分布在脑干、基底节、小脑和大脑皮层的白质中，其数量因人而异。应用多聚丙烯酰胺凝胶电泳可将少突胶质细胞胞质内包涵体分离出多种蛋白带，其中主要含有α-突触核蛋白（α-synuclein)、αB-晶体蛋白（αB-crystallin)、微管蛋白（tubulin)和泛素。这些蛋白质均为细胞骨架蛋白。有作者认为少突胶质细胞胞质内包涵体可能代表神经元同步变性，也可能是神经元变性前的一种现象，可作为诊断MSA的病理学特殊标志，因为这些包涵体见于经病理确诊的几乎所有的MSA患者而不出现在对照组。这些结构支持OPCA、SDS和SND是相同疾病过程变异的概念。目前多数报告认为少突胶质细胞胞质内包涵体只见于散发性MSA病例的脑和脊髓白质内，而不存在于单纯的或遗传性脊髓小脑变性的中枢神经系统白质内。这种病理特点有利于MSA与遗传性脊髓小脑变性疾病鉴别。也有作者认为少突胶质细胞胞质内包涵体与其他神经系统变性疾病中的包涵体一样，是一种与α-突触核蛋白基因突变有关的导致α-突触核蛋白编码和结构发生神经生物化学异常的突触核蛋白病。

在病理上诊断MSA，至少包括壳核和黑质等三处病变才能确定。SDS、SND和OPCA病理改变常相互重叠，如SDS病例表现脊髓侧角细胞脱失明显，但后者与临床上自主神经功能障碍并不完全吻合，而OPCA也有部分病例有相同损害。SND特征性病理表现是壳核神经元丧失和正铁血红素（haematin）和脂褐素（lipofuscin）沉积以及黑质变性。OPCA基本病变为小脑皮质和脑桥、下橄榄核萎缩，神经元和横行纤维减少，橄榄核有严重神经元脱失和显著胶质增生。小脑蒲肯野细胞脱失、颗粒层变薄，尤其是蚓部。

Mcleod和Bennet等报道周围神经病理改变为有髓纤维减少，后根神经节变性轴突坏

变，未见到无髓纤维改变。但郭玉璞等对MSA合并周围神经病的7例患者行腓肠神经活检示有髓纤维呈轻、中度脱失，形态所见以有髓和薄髓鞘为主，也有肥大神经改变和再生纤维，未见轴突变性。电镜下无髓纤维部分病例减少，而雪旺细胞和胶原纤维增生，并有胶原囊形成等，符合慢性脱髓性病变。未能证实MSA后根神经节细胞有原发变性证据。

三、临床表现

（一）临床表现

MSA发病年龄多在中年或老年前期（32～74岁），其中90%在40～64岁，明显早于特发性帕金森病，病程3～9年。

临床有三大主征，即小脑症状、锥体外系症状、自主神经症状。其中89%出现帕金森综合征；78%出现自主神经功能衰竭；50%出现小脑性共济失调。最常见的组合为帕金森综合征并自主神经功能衰竭或小脑性共济失调并自主神经功能衰竭。此外，相当部分可有锥体束征、脑干损害（眼外肌瘫痪）、认知功能障碍等。特点为：①隐性起病，缓慢进展，逐渐加重；②由单一系统向多系统发展，各组症状可先后出现，有互相重叠和组合。SND和OPCA较易演变为MSA。徐肖翔报道首发症状出现后平均3年相继出现神经系统其他部位受侵的临床症状，比较其损害程度：自主神经症状SDS＞OPCA＞SND，小脑症状OPCA＞SDS＞SND，锥体外系症状SND＞SDS＞OPCA，锥体束征SND≥SDS＞OPCA，脑干损害OPCA＞SDS；③临床表现与病理学所见相分离。病理所见病变累及范围往往较临床所见为广，这种分离现象除复杂的代偿机制外，还可能与临床检查粗疏或临床表现滞后于病理损害有关。

在一组188例病理证实的MSA患者中，28%患者同时存在小脑、锥体外系、自主神经系统和锥体系四种体征；另有29%患者同时有帕金森综合征、自主神经功能受损征及小脑征或锥体束征三种体征；11%患者有帕金森综合征和自主神经受损征；10%患者仅表现为帕金森综合征。Sakakibara对121例MSA患者（OPCA48例，SND17例，SDS56例）进行问卷调查，结果显示MSA患者泌尿系统症状（96%）明显常见于直立性低血压症状（43%）（$P<0.01$），尤其是OPCA及SND。53例患者泌尿及直立性低血压症状均有，首发症状为泌尿系统的占48%，较以直立性低血压为首发症状的（29%）更常见，23%的患者同时出现两种症状。由此作者得出结论：MSA患者泌尿系统功能障碍较直立性低血压更常见，且常较早出现。

（二）实验室检查

1．直立实验　分别测量平卧位、坐位和直立位血压，站立2～3min内血压下降大于30/20mmHg，心率无变化者为阳性。

2．血液生化检查　血浆去甲肾上腺素含量测定、24h尿儿茶酚胺含量测定均明显降低；除个别报道脑脊液内乙酰胆碱酯酶降低外，大部分患者脑脊液均正常。

3．肌电图检查　被检查的肌肉可出现纤颤电位。

4．脑电图检查　背景多为慢波节律。

5．神经心理检查　轻度认知功能障碍、抑郁和焦虑因子分增高。

6．影像学检查　头颅CT和MRI检查示脑桥、小脑萎缩。表现为小脑蚓部、半球及全小脑萎缩，小脑脑沟变深、增多；小脑上池、脑桥小脑角池、小脑延髓池及小脑蛛网膜

下腔均扩大。中脑萎缩，大脑脚变细，四叠体池、环池及基底池扩大，脑桥、小脑中脚萎缩，第四脑室扩大。严重者可有双侧侧脑室、第三脑室扩大，外侧沟增宽及额、顶叶等大脑半球萎缩的广泛性脑萎缩改变。颅脑 MRI 是最有价值的诊断方法。MRI T_2 加权像常发现病理性铁沉积存在，表现为双侧壳核后外侧的信号降低，红核与黑质间正常存在的高信号区变窄，这些变化见于所有经病理证实的 MSA 患者，上述改变可以早在患者的症状出现之前就存在。而帕金森病患者则无这些变化。此外，T_1 加权像可见到萎缩的壳核信号降低，小脑和脑干萎缩。

戴启麟的研究结果显示 OPCA 的主要病变部位在小脑、脑桥和延髓；SDS 仅有部分有小脑病变而大部分则为正常；SND 主要病变在壳核，而小脑、脑桥、延髓病变不明显，且 CT 改变不明显。

7. PET 显示在额叶、纹状体、小脑和脑干等处基础代谢率降低并且纹状体摄取荧光多巴（fluorodopa）降低；纹状体摄取^{123}I－3－碘－6－甲氧基甲酰胺（^{123}I－IBZM）降低。

四、诊断和鉴别诊断

由于该病发病率和患病率均较低，疾病的病程中以神经系统不同部位受累的临床表现为首发症状，经常以某一系统损害为突出表现，其他系统损害的临床症状相对较轻，或者到晚期才出现，使早期明确临床诊断比较困难。

（一）临床诊断标准

1999 年美国密执根大学 Gilman 等提出了 MSA 的四组临床特征和诊断标准：

临床特征：①自主神经功能衰竭和（或）排尿功能障碍；②帕金森综合征；③小脑性共济失调；④皮层脊髓功能障碍。

诊断标准：①可能 MSA：第 1 个临床特征加上 2 个其他特征；②很可能 MSA：第 1 个临床特征加上对多巴胺反应不佳的帕金森综合征或小脑性共济失调；③确定诊断 MSA：神经病理检查证实。

（二）与其他变性病的叠加和鉴别诊断

1. 直立性低血压　当人体处于直立体位时，由于调节和维持正常血压的神经或心血管系统功能障碍，无法使血压随体位发生相应的变化所出现的低血压状态。临床特征：血压在直立后 7min 内突然下降，大于 15mmHg，伴有脑供血不足的症状。直立性低血压的发病率占总人口的 4%，老年患者的 33%。主要分为：特发性（合并有自主神经系统症状）；继发性（继发各种神经系统疾病）；以及体位调节障碍（血管抑制性晕厥），一般不合并膀胱和直肠功能障碍。

2. 帕金森病　综合过去的尸解结果，临床诊断为原发性帕金森病的患者中，有 5.1%～11%尸解证实为 MSA。1995 年 Wenning 报道英国帕金森病脑库中 370 例生前有帕金森综合征临床表现的脑标本中，经神经病理学检查 35 例符合 MSA 的病理诊断(9.5%)，这些患者的平均发病年龄为 55 岁，生前均表现为帕金森综合征；自主神经受累者占 97%；小脑性共济失调者占 34%；有锥体束征者占 54%；平均存活 7.3 年（2.1～11.5 年）。提示在临床诊断为特发性帕金森病的患者中，有将近 10%的患者病理学检查结果证实符合 MSA 的诊断标准。

3. 另外注意与家族性 OPCA、进行性核上性麻痹、皮质基底节变性、伴有 Lewy 小体

的痴呆等鉴别。

五、治疗及预后

（一）治疗

无特效疗法，主要为支持及对症治疗。

1. 直立性低血压的治疗

（1）物理疗法　在各种措施中，应当首先使用物理疗法，因为这些疗法简单实用而常能控制症状，如在卧位时应使头和躯干比下肢高15°~20°，常穿紧身裤和弹力袜，每日倾斜台面运动（daily tilt - table exercise）等。

（2）药物治疗　目前尚无特效药物。

应给患者补充氯化钠（2~4g/d），增加血浆容量，根据需要增加盐和水分的保持。

血管收缩药物：周围 α_1 肾上腺素能受体激动剂盐酸米多君（midodrine hydrochloride）是一种有效的药物，可增加直立性低血压患者的外周血管阻力，提高患者的收缩期血压，改善因循环血容量不足出现的头晕和体位性低血压；可给予2.5mg，每日2次口服；具有很好的生理耐受性。主要不良反应为心率减慢，竖毛反应、尿潴留和卧位时血压升高。

9 - α 氟氢可的松（FC），开始几天每日0.1mg，逐渐加至0.3mg~1.0mg，根据血压变化及血浆容量改变来调整剂量。应仔细监护患者，避免水分滞留及血压过高。

左旋 - 苏 - 3，4 - 双氢苯基丝氨酸（DOPS）也可能对体位性低血压有效。

Diamond等给予富含酪胺的食物（如干酵母9~18g/d和啤酒500ml/d）及口服单胺氧化酶抑制剂（如异烟肼，0.6g/d，口服或静滴；或呋喃唑酮0.3g/d），促使交感神经末梢去甲肾上腺素的释放和抑制交感神经末梢的重吸收来治疗本病。

近年采用Xamoterol治疗，67%减少体位性低血压发作，尤其能提高舒张压，值得一试。

消炎痛和 β - 肾上腺素能阻断剂如心得安等药可以试用。

（3）安装心脏起搏器　如果将心率调节在大于100次/min的情况下，可使血压适当上升。

（4）最近的研究认为摄取水分可得到有效的血管收缩，升高血压的效果，而这一点不能用目前所理解的生理学及病理生理学机制解释。在某些患者，摄取水可使血压升高50%，且比应用现有的血管收缩药物更有效。利用水的收缩血管效果与富含碳水化合物的食物的抑制作用谨慎的相结合，许多MSA患者现在可以不用药物干扰而控制血压（Robertson　2001）。

2. 帕金森综合征的治疗　可给予多巴胺替代治疗、单胺氧化酶 - B抑制剂或多巴胺受体激动剂，但大多数患者反应不佳，或疗效只能维持短时间。

3. 对症治疗　控制感染；对发生夜间呼吸暂停等症状者，设法改善通气，严重患者可行气管切开手术。

4. 其他　维生素E、ATP、胞二磷胆碱、毒扁豆碱等可能可缓解症状。

（二）预后

1. MSA患者的合并症常见有晕厥并发头颅或全身外伤、抑郁症、精神行为异常、不同程度的痴呆和脂溢性皮炎等。

2. 病程进展中因帕金森综合征导致肢体活动受限，日常生活不能自理。

3. 晚期患者因咽喉肌麻痹致饮水呛咳和吞咽困难而发生误吸或吸入性肺炎，长期卧床者合并褥疮、肺部感染和泌尿系统感染。

4. 疾病晚期因咽喉部肌肉麻痹出现睡眠呼吸暂停、夜间喘鸣且随时可发生紫绀、呼吸道阻塞，也可突发中枢性呼吸、心跳骤停，或慢性中枢性呼吸衰竭，累及生命。

5. 因心血管功能障碍发生心律失常或心跳骤停，所有患者均因合并症或意外事件死亡。

截至 1995 年国外文献共有 300 例经神经病理学检查证实的 MSA 患者，其中 200 例的存活时间为 5～6 年，最长生存 10 年。

以下就 OPCA、SND 及 SDS 这 3 个独特的综合征分别加以叙述。

橄榄－脑桥－小脑萎缩

橄榄－脑桥－小脑萎缩（sporadic olivopontocerebellar atrophy，OPCA），是一种以小脑性共济失调和脑干损害为主要临床表现的中枢神经系统慢性变性疾病。

1891 年 Menzel 最早报道了 2 例临床表现为帕金森综合征、自主神经功能衰竭和锥体束损害的患者，符合目前 MSA 的临床和病理改变。1900 年 Dejerine 和 Thomas 将出现这组临床表现的患者命名为 OPCA。以后的神经病学和病理学研究发现，许多 OPCA 患者具有家族遗传的倾向，表现为常染色体显性或隐性遗传，现已归类在遗传性脊髓小脑共济失调中的 SCA－1 型。而一些散发性的 OPCA 病例主要表现为轻度的小脑性共济失调，在此基础上逐渐出现饮水呛咳和吞咽困难，病程中常合并明显的帕金森综合征和自主神经功能衰竭症状。另外少数患者可合并双侧锥体束征、肢体肌肉萎缩、眼球震颤或眼外肌瘫痪症状中的 1 种或 2 种以上。只有散发型患者才归为 MSA。

一、病因和发病机制

病因及发病机理尚不清楚。

（一）生化异常

OPCA 的生化改变涉及氨基酸类神经递质及有关酶、乙酰胆碱及其酶活性、单胺类递质、喹啉酸有关酶以及嘌呤、甘油磷酸乙醇胺、硫胺等变化。对这些生化改变尤其是兴奋性氨基酸类递质的进一步研究，对揭示本病的病因及发病机理具有重要意义。

1. 氨基酸类神经递质及有关酶的改变　某些作者发现患者小脑皮质中 N－甲基 D－天门冬氨酸（N－methyl－D－aspartate，NMDA）减少，牛磺酸增多，前者为橄榄－小脑纤维的兴奋性递质，后者为抑制性递质。推测可能某种因素引起代谢障碍，导致某些神经元对氨基酸类神经递质的兴奋毒性损伤敏感。而氨基酸含量减少可能是这种代谢障碍的结果。并通过动物实验证明，谷氨酸的大部分毒性通过 NMDA 作中介。Bebin 等的实验表明，脑氨基酸水平降低与神经元脱失存在相关性。因此，有人认为 OPCA 发病机制与兴奋性氨基酸的兴奋毒性有关。

有人对 OPCA 患者脑脊液中氨基酸含量进行测定，发现谷氨酸水平显著降低，而丙氨酸、甘氨酸、甲硫氨酸和缬氨酸浓度升高。甲硫氨酸在脑内参与多种生化过程，其在 OPCA 中的病理生理作用尚需进一步研究，甘氨酸作为一种抑制性神经递质，可能起谷氨

酸受体激动剂的作用，故它可能与谷氨酸代谢有关，在成人型OPCA中起病理生理作用。

一些作者在OPCA患者的白细胞中测到谷氨酸脱氢酶（glutamate dehydrogenase，GDH）降低至正常人的1/3。多数研究表明，OPCA患者脑组织中GDH、苹果酸脱氢酶活性正常，但发现周围血白细胞、淋巴细胞及血小板中GDH等多种酶活性降低。Iwatsuji等则发现OPCA患者血液淋巴细胞总GDH活性和热稳定GDH活性均显著降低，认为淋巴细胞GDH活性与谷氨酸能神经元代谢有关。Sorbi等对OPCA患者血小板中7种线粒体酶活性进行测定，发现6例显性遗传OPCA患者中，仅GDH活性降低，8例非显性遗传OPCA患者中GDH、丙酮酸脱氢酶复合体、缬氨酸脱氢酶、琥珀酸脱氢酶和枸橼酸盐合成酶5种酶活性均下降。由此可见，脑组织中酶活性无显著改变，而周围血液中酶活性降低。某些作者认为周围GDH活性缺陷似乎并不表明脑GDH有缺陷。但有的作者指出在有GDH活性缺陷的OPCA患者病理检查所显示脑的改变，均是由接受谷氨酸能支配的神经元选择性受累。

2. 乙酰胆碱及其酶活性改变　小长谷正明等用Ellman方法测定16例OPCA患者脑脊液中乙酰胆碱酯酶（AchE）活性，发现脑脊液中AchE活性下降与MRI的脑桥底部、小脑蚓部的萎缩程度呈正相关，认为与其他变性病相比，脑脊液AchE活性改变更能反映脑桥小脑系胆碱能神经元的活动。

3. 单胺类神经递质的改变　单胺类神经递质的水平改变，表明OPCA神经病变可能累及基底神经节。

4. 喹啉酸有关酶的改变　Kish等对11例OPCA尸检脑应用放射化学方法测定喹啉酸的两个代谢酶：3－羟基邻氨基苯甲酸氧化酶（3HAO）和喹啉酸磷酸核糖基转移酶（QPRT）的活性，发现小脑皮层中3HAO活性正常，QPRT活性显著增高，枕叶皮层两酶活性无明显改变。这组患者中，小脑皮层蒲肯野细胞严重脱失，颗粒细胞相对保留。喹啉酸具有比谷氨酸强得多的兴奋性神经毒性。QPRT为喹啉酸分解代谢酶，其活性升高，可能是对喹啉酸敏感的颗粒细胞的一种保护机制。

5. 其他　嘌呤代谢异常、膜磷脂代谢异常、硫胺的变化等也可能参与发病。Pedraza等研究了29例OPCA患者血液、脑脊液中硫胺水平，发现血液中硫胺水平无显著改变，而脑脊液中水平显著下降，作者认为由于OPCA患者小脑萎缩严重，因而可解释这一结果。

此外，也有报告与维生素E缺乏有关。

关于以上异常其中哪些是关键性生化改变尚难判断。深入研究氨基酸类神经递质改变，对揭示本病病因及发病机制可能具有重要意义。

（二）病毒感染学说

有人推测可能由一个不明的致病因素（可能是慢病毒）作用在神经元的核酸而致。

有些学者从患者小脑皮质中找到病毒壳核而认为本病的发生与病毒感染有关。Dennis通过对两例小脑活检组织的电镜观察，发现小脑皮层轴突有结晶样包涵体和排列成阵的蚓状管，其类似某些副黏病毒核衣壳及某些病毒感染的核包涵体结构，故认为病毒感染可能参与本病的发病机制。

已知某些病毒可引起染色体异常，也可嵌入宿主的基因组，破坏核酸的完整性，因此这些病毒就可能像一个异常基因那样导致细胞蛋白或酶合成障碍。

（三）基因缺陷

可能由于基因突变所致。另外，散发性 OPCA 患者与遗传性 OPCA 患者无论在临床上还是病理上均极其相似，因此，分子生物学方面需进一步研究。

Eadie 指出缺陷基因影响 Essik 胚胎细胞带化学结构而发病。

(四) 少突胶质细胞胞质内包涵体

见 MSA。

(五) 其他

外伤、感染及精神创伤等可能促进本病的发生及发展。

二、病　理

见 MSA。OPCA 主要的病理改变位于延髓橄榄核、脑桥基底核、小脑半球、小脑中脚及部分下脚，特别是橄榄隆起变窄细。除此之外，脑干诸核、舌下神经核、面神经核、红核、黑质和基底节以及大脑皮质、脊髓前角、脊髓后索、脊髓小脑束等神经细胞均可受损，而小脑蚓部、齿状核、脑桥被盖部及皮质脊髓束等则较为完好无损。

三、临床表现

临床上，本病于中年或老年前期起病（23～63 岁），平均发病年龄为 49.22±1.64 岁。男/女为 1:1。隐袭起病，缓慢进展。

(一) 小脑性共济失调

小脑功能障碍是本病最突出的症状，占 73%，表现为进行性的小脑性共济失调。多早期出现，戴志华报道首发症状以双下肢无力及共济失调最多（88%）。首先表现于双下肢，常诉下肢发软、乏力、易跌而就医。自主活动缓慢而不灵活、步态不稳、平衡障碍、基底加宽。逐步出现两上肢精细动作不能，动作笨拙与不稳。

由于小脑功能障碍表现脑神经受损症状是头晕、构音障碍、断续语言、吞咽困难、饮水呛咳、眼球震颤、意向震颤。还有部分病例可有舌肌和面肌的肌束颤动。并可出现面神经瘫痪。

(二) 眼球运动障碍

酷似核上性眼肌麻痹（即上视困难，四肢肌张力高，反射亢进，病理束征阳性或阴性），可表现为辐辏障碍及眼外肌运动障碍（各约占 60%）。慢眼球运动（slow eye movement）或称扫视运动减慢可能是 OPCA 特征性临床标志，机制不明。眼震电图检查可见水平凝视性眼震（约占 80%）。平稳跟踪（ETT）异常，视动性眼震（OKN）异常及冷温实验视抑制（VS）失败。可有视神经萎缩。

(三) 自主神经功能障碍

如直立性低血压、弛缓性膀胱（尿失禁或潴留）、性功能障碍及出汗障碍等。

(四) 锥体束征

有的作者报道在检查患者时有时可发现腱反射亢进，或有伸性跖反射，但临床表现锥体束症状较轻。

(五) 锥体外系统症状

有的患者晚期出现锥体外系统疾病症状和体征，文献报道 33%～50%患者晚期出现帕金森综合征表现，也有 8.2%患者以帕金森综合征为首发症状。部分病例出现肢体不自

主舞动、手足徐动。

部分病例常伴发闪电样下肢疼痛及深感觉障碍等；极少数病例还可伴发肌肉萎缩，脊柱侧凸、高弓足等畸形。

在本病中、晚期有部分患者表现不同程度的痴呆，约占11.1%。痴呆特征为皮质下型。其机制尚不十分明确。有的作者认为病变波及脑干某些细胞核团（红核、黑质及下橄榄核）、小脑均可造成皮质下痴呆。临床表现为记忆力减退，回顾性记忆障碍，智能减退，思维缓慢，操作认识能力低下，运用及获得知识能力下降，情感淡漠或抑郁。

体格检查可见患者言语含糊不清，眼震，构音障碍，吞咽困难，眼肌及面肌瘫痪，偶可有“软腭震颤”，头及躯干摇摆，肌张力减低、增高或正常，腱反射亢进或消失，一般不能引出锥体束征。小脑性共济失调体征。如累及基底节时，则出现肢体齿轮样强直、面具脸、静止性震颤。

实验室检查：

1. 脑脊液正常（个别报道脑脊液乙酰胆碱酯酶降低）。

2. 头颅CT表现小脑、脑干萎缩。但CT阴性并不能排除此病的诊断。有作者认为OPCA患者CT检查应包括以下2个以上征象：①小脑沟扩大 > 1.0mm；②小脑脑桥池扩大 > 1.5mm；③第四脑室扩大 > 4mm；④小脑上池扩大；⑤桥前池扩大与延髓前池扩大 > 3.5mm。

3. 头颅MRI显示脑干、小脑萎缩，清晰可见小脑蚓部萎缩。有研究指出，OPCA除小脑、脑干萎缩外，常伴有黑质信号减低，而少有壳核信号减低，据此可将OPCA与SDS、SND相区别，后二者常有壳核，特别是壳核后外侧部信号减低。MRI可清晰地显示颅后窝解剖结构，被认为是诊断OPCA的最佳神经影像学方法。Savoiardo等指出，OPCA形态学改变在T_1WI图像上显示最佳，尤其是正中矢状面图像，对脑干及小脑萎缩的显示十分清楚。

戴启麟报道92%T_1WI正中矢状面及横断面可见小脑萎缩，71.8%有脑干萎缩，28%为额叶、顶叶萎缩，外侧裂增宽，侧脑室及第三、四脑室扩大。93.8%有不同程度的黑质信号减低，但未发现壳核信号改变。

彭建平等报道48例OPCA患者MRI表现，其主要征象：①脑干形态变细，尤以脑桥前后径变细更为明显，此征象以MR矢状位显示最佳；②小脑体积对称变小，小脑沟裂增宽加深，半球小叶变细变直，呈枯树枝状。此征象在MR轴位或矢状位显示较好；③脑池及脑室扩大，其中以桥前池增宽最明显，小脑及脑干萎缩明显者常有第四脑室扩大；④其他表现：少数可有大脑皮质萎缩。

4. 脑干听觉诱发电位　第Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ波潜伏期延长。

5. 眼震电图：①出现水平凝视性眼震；②视动性眼震慢相速度减低；③眼跟踪实验呈阶梯状曲线；④冷温实验视抑制失败。

四、诊断及鉴别诊断

诊断此病目前缺乏特异性实验室诊断方法，主要依靠临床表现，CT/MRI扫描见程度不同的小脑及脑干萎缩，并排除了其他疾病。

（一）诊断要点

1. 发病于中年后期，散发性，多起病于50岁左右。

2. 以慢性进行性小脑性共济失调为突出的临床表现。

3. 除小脑症状外，有多系统受累表现，如脑干受累表现为核上性眼运动障碍，慢眼动；也可累及锥体外系、锥体系及自主神经系统。

4. 可表现进行性智力下降。

5. CT或MRI显示脑干/小脑萎缩。

（二）诊断标准

因为本病临床症状与多系统变性，SND，SDS有许多重叠，为便于临床诊断，有的作者提出如下诊断标准作为参考：

1. 散发性成年潜隐起病的慢性进行性小脑性共济失调；

2. CT或MRI显示脑干/小脑萎缩并除外脑血管病、占位病变、炎症及其他器质性疾患；

3. 核上性眼球运动障碍；

4. 锥体外系受累；

5. 自主神经功能障碍；

6. 进行性智力下降；

7. 有锥体束受累的病理征或腱反射亢进；震动觉减退。

以上7项中1、2项为必备标准；3~7项中具备两项即可临床诊断OPCA。

散发型OPCA与遗传型OPCA不易鉴别，前者发病年龄更大，病程进展更快，多无脊髓症状。

需要鉴别的疾病主要有SDS、SND、帕金森病及脊髓小脑性共济失调等。

五、治疗及预后

见MSA。治疗无特效方法。一般用支持及对症治疗。妊娠可加重病情，因此建议以避免妊娠为宜。

本病进展缓慢，通常在起病后5~10年内正常活动受到影响，需要家人服侍。少数急性进展性患者可在数月之内丧失独立生活能力。预后不佳，一般病程8~15年。

纹状体黑质变性

纹状体黑质变性（striatonigral degeneration，SND）由Adams等在1961年首次报道。作者在1961年和1964年先后报道3例锥体外系损害、自主神经功能衰竭和小脑性共济失调的患者，自主神经功能衰竭的症状比Shy-Drager综合征的患者轻，橄榄脑桥小脑虽然也有病理改变，但生前小脑性共济失调症状没有OPCA患者严重。

一、病因及发病机制

病因及发病机制同MSA。

二、病　　理

病理改变主要表现在与躯体特定区域有关的黑质致密部及豆状核，黑质神经元广泛丧

失，无 Lewy 小体，在其余的细胞中没有神经元纤维缠结。豆状核变性最明显，双侧壳核对称性严重萎缩减小，呈灰色，而尾状核不太明显。继发的苍白球萎缩（主要为纹状体苍白球纤维丧失）。镜下所见：基底神经节显示壳核疏松，神经元几乎全部丧失，还有大量广泛散在的细胞外棕色粗颗粒，这些颗粒为铁染色阳性，苍白球轻度广泛的星状神经胶质增生及稀疏分布铁阳性颗粒，中脑黑质色素神经元和脑桥蓝斑色素神经元严重丧失，伴轻度星状胶质增生。也有的表现为广泛的橄榄脑桥小脑变性。而且，在皮质－纹状体－苍白球皮质环路均观察到少突胶质细胞胞质内包涵体，此与基底节功能障碍有关。

三、临床表现

一般于老年前期（25～68岁，平均52岁）发病，散发性，隐袭发病，缓慢逐渐进展，以帕金森综合征为首发症状，在此背景上同时累及中枢神经系统其他部位。患者逐渐出现运动减少、运动不能（akinesia）、强直、肢体和躯干屈曲、表情呆板、姿势异常和步态变化、构音障碍、吞咽困难和翻身困难等，约2/3患者在病程中可观察到震颤，但震颤并不显著，且75%～100%患者锥体外系症状表现为非对称的。一般发病较早，并且对左旋多巴治疗无反应或反应极小，推测是由于携带多巴胺受体的纹状体神经元减少造成的，Gonzalez 等的研究认为与 SND 患者壳核多巴胺 D_2 受体明显减少有关。也有对左旋多巴疗效显著者，此类患者更易误诊为帕金森病，但病后症状进展较帕金森病快。

在锥体外系受损的基础上可出现小脑性共济失调症状，或者先于帕金森综合征症状出现，但多较晚且轻。表现为平衡不稳，共济失调等。

也可联合出现 OPCA 症状。另外有一半的患者有 Shy－Drager 综合征表现。许多患者有尿便控制障碍，可能是由于骶部 Onuf's 核神经元变性所致。也可有锥体束征的表现。

由于黑质纹状体功能障碍，部分患者呈现皮质下痴呆及神经心理障碍，但痴呆不常见。

有的病例有巴彬斯基征，轻度肌萎缩，上视麻痹。病程呈进行性，一般为3～8年，平均死亡年龄57岁。

影像学检查　MR 是最有价值的诊断方法，T_2 加权像显示豆状核低密度，红核与黑质间正常存在的高信号降低。并显示铁沉积增加。由于胶质细胞、胶质纤维增生及毛细血管增多使病变组织含水量增多，延长 T_1、T_2 值，在 T_1 加权像呈低信号，T_2 加权像呈高信号。

O'Brien 报告1例 SND 患者 MRI 显示壳核信号减少，尤其是在后外侧 T_2 加权图像低于苍白球水平，此外，壳核明显缩小，中脑由于黑质网状部和红核信号减小而显示不清。作者认为 SND 的症状似乎由于特殊结构功能的联系，壳萎缩与肌强直和对药物不敏感有关，肌强直的严重程度和壳信号减少程度密切相关。戴启麟报道6例 SND 患者 MRI 检查均异常。2例双侧外囊区对称出现白质退行性变，4例出现双侧壳核不规则 T_1W1 低信号，T_2W1 高信号，其中1例同时伴脑干、小脑萎缩。而6例 CT 检查均正常。

PET 研究表明纹状体、额叶、小脑和脑干葡萄糖代谢障碍，是由于功能性神经元成分缺失造成的。

四、诊断与鉴别诊断

诊断标准：①散发性成年潜隐起病的帕金森综合征，对左旋多巴治疗效果不佳；②具

有明显自主神经功能不全综合征；③出现小脑征；④出现锥体束征。以上四项中，①必备，②③两项具备一项即可，④作为参考。

临床上有时与OPCA不易鉴别。Miwa报道SND患者55%有小脑症状，而OPCA患者也有55%有帕金森综合征的表现，但SND患者发病年龄（60.7±8.7岁）较OPCA患者（55.4±7.9岁）晚。OPCA患者以小脑症状为主，而SND以帕金森综合征症状为主，首发症状多为帕金森步态或震颤，无水平性眼运动障碍。另外，颅脑MRI表现侧重不同。

五、治疗及预后

主要为对症治疗。有人认为左旋多巴替代疗法至少对35%的患者有暂时性效果。目前，欧洲的研究者正致力于开发一种神经保护疗法。正在进行的研究是试验通过纹状体移植的神经移植疗法是否是一个可诱导L-多巴的临床相关反应的有效疗法（Wenning GK, 2001），神经移植对此病引起的症状、早期残废和平均寿命的明显降低可能有影响。

Shy-Drager综合征

Shy-Drager综合征（SDS）又称进行性自主神经功能衰竭（progressive autonomic failure）、特发性直立性低血压、神经原性直立性低血压（neurogenic orthostatic hypotension），系Shy和Drager于1960年首次报道尸检病例，提出本病是神经系统变性病的观点。本病是包括自主神经系统在内的中枢神经系统广泛变性的一种少见的疾病，患者均为散发性，临床表现除直立性低血压外，尚有发汗障碍、阳痿等其他自主神经功能障碍及锥体系、锥体外系、小脑性共济失调等躯体神经系统的症状为特点。有人认为OPCA如伴有自主神经症状，如直立性低血压、头昏或晕厥、阳痿、大小便失禁等，即被认为是Shy-Drager综合征。

一、病因及发病机制

病因及发病机制见MSA。

二、病　　理

病理改变决定临床表现，SDS病理上主要的改变是自主神经中枢即脊髓中间外侧柱节前交感神经元明显减少，有弥漫性变性，骶2~4节段Onuf核细胞完全消失，交感节和节后纤维也变性。

此外中枢神经系统其他部位如锥体外系、小脑、锥体系和前角细胞也可受累，特别是脑桥、黑质、小脑浦肯野细胞、蓝斑、尾状核、壳核、下橄榄核、迷走神经背核等广泛神经细胞变性、脱失，伴有神经胶质增生；65%以上病例橄榄体脑桥小脑及黑质纹状体系统受累。前角细胞受累不太常见。

上述神经结构原发性变性，与反复体位性低血压无关，是有关神经结构多巴胺和肾上腺的耗竭。胆碱能神经功能研究结果表明，它是副交感节后胆碱能与肾上腺素能障碍。

三、临 床 表 现

本病是以自主神经功能症状为突出表现的多系统受累的变性病，临床上突出表现为直

立性低血压及其他自主神经功能紊乱，并伴小脑、基底节或脊髓运动神经元变性所引起的神经异常。

本病为中老年起病，发病年龄35～75岁，平均55岁。约65%为男性，无家族史。起病隐袭，可从数月至数年，长者可达10年以上，病程为进展性，自主神经症状常首先出现，数月或数年后方见躯体神经症状。也有少数患者躯体神经症状早于自主神经症状。

1. 直立性低血压 临床早期表现为突然起立或站立过久时出现头晕，患者常有视物模糊和易疲劳感；患者常因直立性晕厥就诊。由于自主神经的广泛变性，压力感受器反射弧被阻断，直立时不能产生反射性心率增加和周围小动脉收缩，而出现体位性低血压。直立性低血压是最常见症状，卧位血压正常，也有高于正常者，直立时血压显著下降（收缩压下降超过4.0～6.7kPa [30～50mmHg]），立位与卧位血压在2分钟内常常相差4.0/2.67kPa（30/20mmHg）。由于交感神经张力低下使患者站立时脉率无改变，没有面色苍白，恶心、呕吐多汗等症状。据统计在直立性低血压患者中占11%。

2. 其他自主神经功能障碍 如膀胱、直肠括约肌障碍引起排尿、排便障碍，包括尿频、尿急、尿潴留或失禁；腹泻和便秘交替。性欲障碍可以在其他神经系统症状出现前数年即有。出汗异常，可先为多汗，后为少汗或皮肤干燥、无汗。另外可有少见的皮温异常、霍纳综合征、虹膜萎缩等。本病多从骶髓开始，逐渐向上发展，故出现症状顺序是首先出现阳痿、性欲减退、排尿障碍，后出现头昏、眼花、晕厥、直立性低血压等自主神经功能障碍症状，最后出现小脑性共济失调、脑干损害症状及锥体束等症状。

3. 小脑功能障碍 如意向性震颤，肢体、躯干共济失调，轮替动作差，眼震，言语不清，构音障碍。

体位性低血压、自主神经功能障碍及小脑症状3主征是临床核心症状。

4. 也可合并由于锥体外系、基底节或脊髓运动神经元变性引起的躯体神经异常。晚期可有锥体束损害，如肌张力增高、腱反射亢进、病理征阳性等；在肢体远端可有肌萎缩和肌束颤动，肌电图显示前角细胞变性性改变；也可由于黑质受累表现帕金森综合征。也可有脑神经瘫痪等。

在夜间发生喉哮鸣（laryngeal stridon），是由于喉外展肌力弱造成的，并可伴有呼吸暂停。相当一部分患者发生吞咽困难。晚期可因自主神经功能极度衰竭，可在睡眠中呼吸暂停死亡。

在疾病后期常见情绪不稳、抑郁，晚期可表现精神衰退甚至痴呆、卧床不起。

实验室检查：血浆去甲肾上腺素基础水平正常或轻度升高。脑脊液检查无改变。脑电图与诱发电位部分病例有轻度改变，无特异性。

MRI或CT检查 显示脑干、小脑有不同程度的体积缩小，脑池、脑室有不同程度的扩大及大脑皮质脑沟增宽等。也可表现为正常。1986年Drager、Behram同时报道了一组SDS的MRI表现。发现这些患者的壳核均呈短T_2信号。以后Mario等认为壳核短T_2信号对SDS的诊断具有诊断价值。但对于成因观点不一，有作者认为源自一种顺磁性物质—铁元素，即可能与在此部位过度沉积的铁有关。细胞内铁过多可加速去相位过程，缩短T_2值，在MRIT_2加权像呈低信号。铁元素沉积于壳核，可能与此部位的毛细血管内皮细胞对铁的摄取和转运过程发生障碍有关。戴启麟报道13例SDS患者，CT均正常；MRI检查7例正常，2例出现大脑皮质、脑桥萎缩及小脑轻度萎缩，2例出现轻度小脑萎缩，2例为

双侧脑桥、小脑萎缩。

四、诊断及鉴别诊断

Shy－Drager综合征症状多样化，易于误诊。诊断的主要依据是：①散发性成年潜隐起病的进行性自主神经功能障碍，临床表现为直立性低血压，立位血压较卧位下降4～6.67kPa（30～50mmHg）/2.67 kPa，而心率变化不大，阳痿或闭经，发汗障碍，排尿功能障碍及瞳孔改变等；②出现帕金森综合征；③出现小脑征；④出现锥体束征；⑤排除其他疾病。以上5项中，①必备，②、③两项具备一项即可，④、⑤作为参考。

临床表现分为三型：①仅出现进行性自主神经功能障碍；②进行性自主神经功能障碍伴帕金森综合征；③进行性自主神经功能障碍伴小脑征。

诊断应与特发性直立性低血压（idiopathic orthostatic hypotension，IOH）相鉴别。IOH属神经元性低血压，是原发性或真正自主神经功能障碍。Kontos等证实本病为节后交感神经元病变，特别是不累及中枢神经系统。实验室检查血浆去甲肾上腺素基础水平低。IOH患者对静脉注射去甲肾上腺素是超敏感的，使血压不正常地升高；而Shy－Drager综合征患者则显示正常反应。

SDS患者的晕厥与血管迷走性晕厥有所不同，后者常有多汗、面色苍白和恶心等表现。

与OPCA、SND的主要鉴别点为：Shy－Drager综合征早期出现直立性低血压、阳痿、尿便功能障碍等自主神经症状。需根据小脑、锥体外系、自主神经症状的侧重予以判断。

五、治疗及预后

无特效治疗，可对症治疗。

1. 直立性低血压的治疗　见MSA。

Matsubara等应用9－α氟氢可的松（FC）及左旋－苏－3，4－双氢苯基丝氨酸（DOPS）治疗SDS，FC每日晨服0.1～0.2mg；DOPS先每日晨服100mg，2周内增至200mg，一日3次。结果表明，FC消除起立时血压的明显下降，还有减轻rCBF下降的趋势；而DOPS能减轻起立时舒张压和rCBF的明显下降，其副作用少，可替代FC用于SDS的治疗。

2. 帕金森综合征　伴有帕金森综合征的SDS患者治疗更加困难，因为多巴胺能药物常使已经很明显的直立性低血压症状更加恶化，而且多巴胺能药物常对MSA患者的帕金森综合征无效。

3. 其他　神经源性卧位高血压是常见的，通常不需要治疗，通过抬高床头15°～20°即可控制。

也可使用糖皮质激素及免疫抑制剂（环磷酰胺、硫唑嘌呤）治疗。

中药可用生脉散治疗，生脉散能益气、养阴、生津。

本病为进展性疾病，一般病程为3～10年。常见的死亡原因是心律失常、肺栓塞和吸入性肺炎。

临床病例讨论

病例 1

病历摘要　男性，51 岁。因行走不稳 1 年半余，声音嘶哑，吞咽呛咳 9～10 月，小便频数，性功能下降，记忆力减退半年于 2001 年 6 月 28 日收入院。患者 1 年半前于饮酒后感行走不稳，当时未在意，后发现不饮酒时也感行走不稳，平衡障碍，且症状渐明显，进食时手持筷夹菜不准。9～10 月前逐渐出现声音嘶哑，有时吞咽呛咳。半年前出现小便频数，性功能下降。发病以后，患者自觉记忆力下降，睡眠增多。自发病以来，无头晕、晕厥等症状，无出汗异常，无行走采棉花感。曾在当地就诊，按酒精中毒治疗无效。既往无高血压、糖尿病史，不吸烟，饮酒 30 余年，近 5～6 年 250g/d。无家族史。入院查体：体温 36.4℃，脉搏 66 次/min，呼吸 18 次/min，血压 120/70mmHg（卧位）→90/60 mmHg（立位）。中年男性，一般情况可，营养发育正常，意识清楚，自主体位，查体合作。皮肤正常，心肺腹（－）。脊柱四肢无异常，无弓型足。神经系统查体：脑神经：咽反射降低，软腭动度略差，无眼球运动障碍。余脑神经正常。眼底：正常。四肢：肌力、肌张力正常，腱反射正常（＋＋），病理征（－），双侧指鼻试验笨拙，以左侧为甚，双侧跟膝胫试验不准，快复动作笨拙，闭目难立征（＋），直线行走不能。深浅感觉正常。辅助检查：腰椎穿刺：压力正常，脑脊液各项化验均正常。血生化、免疫指标、甲胎蛋白、血沉均正常，血 $VitB_1$、$VitB_{12}$水平均正常。体感及视诱发电位正常，双侧听觉诱发电位各波潜伏期正常，但波幅偏低。颅脑 MRI 示小脑半球脑沟变深增宽，体积缩小；桥前池及脑桥小脑角池变宽，第四脑室变大；脑桥、延髓及中脑均变细，以脑桥为明显。结论：脑干、小脑萎缩。入院诊断：散发性 OPCA。给予 VitE、$VitB_1$、弥可保、GM－1 等治疗，病情无明显变化而出院。

讨论　本例患者中年发病，以小脑性共济失调为首发症状，伴有脑干症状、自主神经功能障碍症状，颅脑 MRI 显示脑干、小脑萎缩，无家族史，符合散发性 OPCA 的诊断。患者发病初期曾误诊为酒精中毒所致。经查血中 $VitB_1$、$VitB_{12}$水平均正常，患者也无酒精中毒的其他表现，且治疗无效，颅脑 MRI 表现也不符合，故可排除。此类患者也易误诊为遗传性脊髓小脑性共济失调，后者常有家族史，有显性及隐性遗传两种，临床表现相似，发病年龄较前者早，病程更长，痴呆的发生率较前者高，脊髓症状多见。OPCA 临床症状复杂多变，临床较易误诊，应引起足够的重视。

Gilman S 等跟踪随访了 51 例散发性 OPCA 患者，结果发现 17 例患者进展为 MSA，其中 10 例有自主神经功能障碍和帕金森症状群，6 例只有帕金森症状群，1 例只有自主神经功能障碍。进展为 MSA 的 17 例患者有 6 例在被确诊为 MSA 后 4 个月～5 年死亡，而未进展为 MSA 的其余 34 例患者只有 1 例死亡。通过研究作者认为 24% 的散发性 OPCA 患者在起病 5 年内进展为 MSA；起病年龄晚的共济失调患者和自出现首发症状到去专业神经科门诊就诊之间的时间短的患者（即发病后较早到专业神经科门诊就诊的患者）易进展为 MSA，进展为 MSA 的这部分患者预后差。此患者虽无头晕及晕厥病史，但测卧立位血压也明显下降，且有小便频数、性欲减退等自主神经功能障碍，已有 SDS 表现。患者病程尚短，随病程延长，会出现更多的症状。临床上症状进展快，累及多系统的患者预后差，应引起注意。

病例 2

病历摘要 男性，51 岁。因小便频数，性功能障碍 6 年余，头晕 4 年余，手抖 3 年余，行走不稳 1 年余，言语缓慢、构音不清、吞咽呛咳、记忆力下降 8～9 个月于 2001 年 4 月 12 日就诊。患者 6 年余前开始出现性欲减退，小便频数；5 年前出现阳痿；4 余年前开始出现头晕，逐渐加重，体位变动时明显，有时伴视物模糊，未在意，后症状加重曾在单位医务室测血压 90/60mmHg，考虑头晕为低血压、神经衰弱所致。3 年前开始出现手抖，后渐出现行动缓慢，慌张步态，在当地诊为帕金森综合征，给予美多巴治疗，效果不明显；近 1 年余头晕加重，并出现行走不稳，小便费力甚至偶有失禁；8～9 月前开始渐出现言语缓慢、构音不清、吞咽呛咳及记忆力下降，并出现直立性晕厥 5 次，晕厥发作时自述无心慌、出汗等表现。7 月前曾来我院就诊，当时测卧立位血压为 120/80 mmHg（卧位）→80/60 mmHg（立位）。家族中无类似病史。查体：中年男性，营养发育正常，表情淡漠，面具脸，构音不清，言语缓慢，反应迟钝，意识清楚，自主体位，查体合作。血压：卧位：140/90 mmHg；坐位：90/70 mmHg；立位：80/60 mmHg。心肺腹正常。神经系统查体：脑神经：双侧咽反射迟钝，软腭动度差，伸舌费力，余脑神经未见异常。眼底正常。四肢：四肢肌张力铅管样升高，肌力正常，腱反射正常（++），病理征（-），双侧指鼻试验不准，跟膝胫试验不准，闭目难立征阳性，直线行走不能，蹒跚步态。辅助检查：颅脑 MRI 检查示：小脑体积对称变小，小脑沟裂增宽加深，半球小叶变细变直；脑干形态变细，尤以延髓、脑桥变细更为明显，中脑萎缩，大脑脚变细；脑池及脑室扩大，其中以桥前池增宽最明显，小脑上池、桥小脑角池、小脑延髓池、四叠体池及环池增大，第四脑室扩大。结论：小脑、脑干萎缩。诊断：多系统萎缩。给予盐酸米多君 2.5mg/次，每日 2 次；VitE 及安坦等对症治疗后，头晕减轻，晕厥发作减少。

讨论 患者有自主神经功能障碍、小脑性共济失调、锥体外系症状及脑干症状，以自主神经功能障碍为主，卧、立位血压下降 40～50/20～30 mmHg。颅脑 MRI 示小脑、脑干萎缩。诊断符合 MSA。此病在确诊时间上，以头晕、阳痿、排尿障碍等自主神经症状起病者确诊较晚；而以肢体无力、走路不稳、震颤等躯体神经症状起病者确诊相对较早。其原因可能为：前者患者对上述症状不够重视，待出现躯体症状后才就诊；或因性功能改变而使患者羞于就诊；此外也与某些医务人员对本病缺乏认识，忽略了血压及自主神经症状有关。后者对患者日常工作、生活影响大，较易引起患者的注意而及早就诊。另外，本病起病隐袭，病程长，特别是以单一症状起病者，早期易误诊。本例患者曾误诊为神经衰弱和帕金森综合征。如果对本病缺乏认识，早期出现的性欲减退、阳痿、头晕、视物模糊等症状极易误诊为低血压、神经衰弱等。出现晕厥，而无小脑、脑干及锥体外系症状时，也易误诊为其他原因的晕厥或椎-基底动脉供血不足等。此患者在出现锥体外系统症状后，又误诊为帕金森综合征。所以临床上一定要引起重视，此类患者的帕金森综合征症状应用左旋多巴类药物治疗效果不佳。另外，部分患者影像学上可无异常，也应引起注意。此例患者初表现为以自主神经功能障碍为主的 Shy-Drager 综合征，随病情的发展，出现小脑及锥体外系症状，故最后诊断为 MSA，说明 OPCA、SND 及 SDS3 个综合征与 MSA 之间仅存在着受累部位和严重程度的差异，在临床上表现有某一系统的症状出现较早，或者受累严重，其他系统症状出现较晚，或者受累程度相对较轻。

（刘爱芬）

第三节 肌萎缩侧索硬化

肌萎缩侧索硬化（amyotrophic lateral sclerosis，ALS）在早先时期与运动神经元疾病具有完全等同的含义，特指先有下运动神经元损害，之后又有上运动神经元损害的一个独立的疾病。但后来发现还有另外两种变异情况，即病程中始终只累及上运动神经元或下运动神经元，前者称为原发性侧索硬化，后者称为脊髓性肌萎缩。到目前为止有些文献仍沿用运动神经元病来专指肌萎缩侧索硬化。多数学者习惯根据上下运动神经元受累的不同组合将运动神经元病分为肌萎缩侧索硬化、原发性侧索硬化和脊髓性肌萎缩三种类型。近年的研究提示肌萎缩侧索硬化与多种相关疾病有共同的病理基础，这些疾病包括原发性侧索硬化、ALS-痴呆、ALS-相关性额叶痴呆、进行性脊髓性肌萎缩、多系统萎缩和 Lewy 小体病。病理检查发现这些疾病同样含有泛素阳性包涵体和透明团块包涵体，只是损伤了不同的解剖部位而出现各种各样的临床组合。

一、病因和发病机制

确切的发病机制至今未明。近年的研究主要集中在铜锌超氧歧化酶基因突变学说、兴奋性氨基酸毒性学说、自身免疫学说和神经营养因子学说。

1. 铜锌超氧歧化酶基因突变学说　研究表明，20%的家族性 ALS 有 SOD1（Cu/Zn 过氧化物歧化酶）基因突变。该基因位于人类染色体 21q22.1，其突变可致 SOD1 活性丧失，使超氧化的解毒作用减弱，致自由基过量积聚，细胞损伤。一些散发性的 ALS 可能也存在 21q22 位点的突变。

2. 兴奋性氨基酸毒性学说　兴奋性氨基酸包括谷氨酸、天冬氨酸及其衍生物红藻氨酸（KA）、使君子氨酸（QA）、鹅膏氨酸（IA）和 N-甲基 d-天冬氨酸（NMDA）。兴奋性氨基酸的兴奋毒性可能参与 ALS 的发病。谷氨酸与 NMDA 受体结合可致钙内流，激活一系列蛋白酶和蛋白激酶，使蛋白质的分解和自由基的生成增加，脂质过氧化过程加强，神经元自行溶解。此外过量钙还可激活核内切酶，使 DNA 裂解及核崩解。ALS 的病变主要局限在运动神经系统可能与谷氨酸的摄取系统有关。这个摄取系统位于神经胶质细胞及神经细胞的细胞膜，能迅速将突触间隙的谷氨酸转运到细胞内，终止其作用。研究发现 ALS 的皮层运动细胞、脊髓胶质细胞和脊髓灰质细胞的谷氨酸摄取系统减少。动物实验研究也显示小鼠鞘内注射 KA 及 NMDA 可致脊髓神经元变性。

3. 自身免疫学说　ALS 患者脑脊液和血清中抗神经元抗体的增加提示其发病可能与自身免疫有关。如存在于 ALS 患者血清中的 L 型电压依赖性钙通道抗体可与该通道蛋白结合，改变其电生理特性，造成神经元损伤。

二、病　　理

显微镜下观察可见脊髓前角细胞减少，伴胶质细胞增生，残存的前角细胞萎缩。大脑皮层的分层结构完整，锥体细胞减少伴胶质细胞增生。脊髓锥体束有脱髓鞘现象，而运动皮层神经元细胞完好，表明最初的改变产生于神经轴突的远端，逐渐向上逆行累及大脑中央前回的锥体细胞，此种改变又称为逆行性死亡。一些生前仅有下运动神经元体征的 ALS

患者，死后尸检可见显著的皮质脊髓束脱髓鞘改变，表明前角细胞功能受累严重，掩盖了上运动神经元损害的体征。还有一些临床表现典型的ALS，其病理改变类似于多系统变性，即有广泛的脊髓结构损害，脊髓前角、锥体束、脊髓小脑后束、脊髓后索的神经根间区、Clarke核以及下丘脑、小脑齿状核和红核均有神经元细胞脱失和胶质细胞增生（Terao，1991）。

采用免疫组织化学染色方法可以在中枢神经系统的不同部位的神经细胞发现异常的泛素阳性包涵体（Arima　1998，Kinoshita et al 1997，张巍　2001）。这些包涵体包括以下几种类型：①线团样包涵体，电镜下包涵体为条索或管状，通常带有中央亮区为嗜酸或两染性，被一淡染晕区包绕，在HE染色中不易见到；②透明包涵体，为一种颗粒细丝包涵体。细丝直径为15～20nm，颗粒物质混于细丝间形成小绒球样致密结构，外周常有溶酶体样小体及脂褐素等膜性结构包绕；③路易氏体样包涵体，为一圆形包涵体，由不规则线样结构与核糖体样颗粒组成，中心为无定形物质或颗粒样电子致密物，这些物质包埋于18nm细丝中，排列紧密或松散，外周有浓染的环，类似路易氏体；④Bunina小体，是ALS较具有特异性的病理改变。这些包涵体主要分布于脊髓的前角细胞和脑干运动核神经细胞，也可以出现在部分运动神经元病患者的海马颗粒细胞和锥体细胞、齿状回、嗅皮质、杏仁核、Onuf核、额颞叶表层小神经元和大锥体细胞胞浆中（Arima　1998，Kinoshita et al　1997）。

三、临床表现

美国报告ALS的发病率（每年新发病例）为2～4/10万，患病率为4～6/10万。国内尚无确切的流行病学资料。ALS有家族性和散发性两种类型，散发性以男性多见，男女比约为1.5～2∶1。中年后起病，多数患者为50～70岁，平均发病年龄为55岁，40岁以下发病也有报告，20～30岁之间发病约占5%。5%～10%的ALS为家族性，多为常染色体显性遗传，男女发病率相等，发病较早，平均为49岁。

起病隐匿，缓慢进展。50%的患者首发症状为肢体无力伴肌萎缩（5%）和肌束颤动（4%），上肢远端尤其突出。此时四肢腱反射减低，无锥体束征，临床表现类似于脊髓性肌萎缩。随着病情的发展患者逐渐出现典型的上下运动神经元损害的体征，表现为广泛而严重的肌肉萎缩，肌张力增高，锥体束征阳性。60%的患者具有明显的上下运动神经元体征。当下运动神经元变性达到一定程度时，肌肉广泛失神经，此时可无肌束颤动，腱反射减低或消失，也无病理征。约有10%的患者在整个病程中仅表现为进行性的肌肉萎缩而无上运动神经元损害的体征。约30%的患者以脑干的运动神经核受累起病，表现为吞咽困难、构音不清、呼吸困难、舌肌萎缩和纤颤，以后逐渐累及四肢和躯干。情绪不稳定（强哭强笑）是上运动神经元受累及假性球麻痹的征象。以脊髓侧索受累为首发症状的肌萎缩侧索硬化罕见。9%的患者可有痛性痉挛，后者是上运动神经元损害的表现，多在受累的下肢近端出现，常见于疾病的早期。10%的患者有主观的肢体远端感觉异常或麻木，除非合并其他周围神经病，ALS无客观的感觉体征。整个病程中膀胱和直肠功能保持良好，眼球运动通常不受损害。单纯的ALS患者一般没有智力减退。ALS伴有其他神经系统变性疾病的症状和体征时，称ALS叠加综合征（ALS-plus syndrome）。该综合征主要发生在西太平洋地区、日本的关岛和北非等地区。合并的症状和体征包括锥体外系症状、小脑变

性、痴呆、自主神经和感觉系统症状以及眼球运动异常。

神经肌肉电生理改变：主要表现为广泛的神经源性损害。急性神经源性损害（失神经后2~3周）的特征为纤颤电位、正锐波、束颤电位和巨大电位，慢性失神经伴有再生时表现为肌肉轻收缩时运动单位动作电位时限增宽、波幅明显升高及多相波百分比上升，肌肉大力收缩时可见运动单位脱失现象。ALS的神经源性损害通常累及3个以上的区域（脑神经、颈、胸、腰骶神经支配区）。舌肌、胸锁乳突肌和膈肌也可表现为神经源性损害，后者因为在颈椎病中较少受累，因而可资对两者进行鉴别。（康德暄 1994）。MCV可有轻度减慢，诱发电位波幅下降。感觉传导速度多正常。

磁刺激运动诱发电位：经颅刺激大脑皮层运动神经元，并在相应的肌肉记录到动作电位，该方法可测定中枢运动传导时间，对确定皮质脊髓束的损害具有重要价值。

肌肉活检对ALS的诊断并不是必要的，但在一些情况下有助于鉴别神经源性肌萎缩。

四、诊断和鉴别诊断

1994年世界神经病学联盟为了进行大规模的ALS临床治疗研究，提出了一个ALS的筛选诊断标准，该标准对临床实践并不实用。1998年Rowland在此基础上进行修改，提出以下诊断标准：

1. ALS必须具备的条件

（1）20岁以后起病。

（2）进展性，无明显的缓解期和平台期。

（3）所有患者均有肌萎缩和肌无力，多数有束颤。

（4）肌电图示广泛失神经。

2. 支持脊髓性肌萎缩（SMA）的条件

（1）上述的下运动神经元体征。

（2）腱反射消失。

（3）无Hoffmann和Babinski征。

（4）神经传导速度正常。

3. 支持ALS的条件

（1）具备支持脊髓性肌萎缩诊断的下运动神经元体征。

（2）必须有Hoffmann或Babinski征阳性或有膝、踝震挛。

（3）可有假性球麻痹和情感不稳定或强哭强笑（emotional lability）。

（4）多为消瘦体型。

4. 有可疑上运动神经元体征（possible upper motor neurone signs）的ALS（ALS－PUMNS）

（1）上述下运动神经元受累体征。

（2）肢体有肌无力和肌萎缩但腱反射保留，有肌肉抽动（twitching muscle）。

（3）无Hoffmann或Babinski征或膝、踝震挛。

5. 原发性侧索硬化的诊断标准

（1）必要条件

1）成人起病。

2）无中风史或支持多发性硬化的缓解复发病史。

3）家族中无类似病史。

4）痉挛性截瘫。

5）下肢腱反射亢进。

6）Babinski 征阳性或有踝震挛。

7）无局限性肌无力、肌萎缩及肢体或舌肌束颤。

8）无持续性的感觉异常或肯定的感觉缺失。

9）无痴呆。

10）肌电图无失神经的证据。

（2）符合和支持诊断的条件

1）假性球麻痹：吞咽困难、构音障碍、情感不稳定。

2）上肢的上运动神经元体征 手活动不灵活、轮替动作缓慢笨拙、双臂腱反射活跃、Hoffmann 征阳性。

3）痉挛性膀胱症状。

4）MRI 示运动皮层萎缩及皮质脊髓束高信号。

5）磁共振光谱（magnetic resonance spectroscope）有皮层乙酰天门冬氨酸缺失的证据。

6）运动皮层磁刺激示中枢运动传导损害。

（3）诊断原发性侧索硬化还应注意排除下列疾病

1）MRI 排除多发性硬化，后脑畸形、枕骨大孔区压迫性损害、颈椎病性脊髓病、脊髓空洞和多发性脑梗死。

2）血液检查排除 $VitB_{12}$缺乏、HTLV－1（human T lymphocyte leukemia virus）、极长链脂肪酸（排除肾上腺脑白质营养不良）、Lyme 抗体、梅毒血清实验、免疫电泳（排除副蛋白血症）。

3）脑脊液检查排除多发性硬化、HTLV－1 感染和神经梅毒。

原发性侧索硬化的临床为排除性诊断，确诊要靠尸体解剖。

ALS 的鉴别诊断比较复杂，根据 Belsh 和 Schiffman 的统计，本病早期有 27%被误诊为其他疾病，在爱尔兰的国家 ALS 登记处有 10%的病例为误诊。中晚期的 ALS 诊断并不困难，但在疾病早期需与以下疾病进行鉴别。

1. 颈椎病性脊髓病 脊髓性颈椎病可以表现为手肌无力和萎缩伴双下肢痉挛，而且颈椎病和 ALS 均好发于中年以上的人群，两者容易混淆。由于颈椎病引起的压迫性脊髓损害很少超过 C_4，因而舌肌和胸锁乳突肌肌电图检查发现失神经现象强烈提示 ALS。超过一个神经根分布区的广泛性肌束颤动也支持 ALS 的诊断。颈椎病性脊髓病时 MRI 可显示脊髓受压，但出现这种影像学改变并不能排除 ALS。一方面有些患者虽然影像学有颈髓受压的证据，但并不一定导致出现脊髓损害的症状和体征，另一方面，颈椎病可与 ALS 同时存在。

2. 包涵体肌炎（IBM） 是继颈椎病性脊髓病后最容易与 ALS 混淆的疾病，Brannagan（1999）复习 20 例 IBM，其中半数早期误诊为 ALS 或周围神经病。两者的共同症状为手肌或四肢远端肌萎缩，腱反射消失，无感觉障碍和感觉异常（IBM 合并周围神经病除外）。IBM 患者指屈肌无力通常较为明显，而在 ALS 到晚期其他手肌明显受累时才有指屈肌无

力，且第1骨间肌多无萎缩。IBM常有明显的股四头肌萎缩伴上楼费力和起立困难，但无束颤和上运动神经元损害体征。IBM患者的肌肉活检可见镶边空泡和炎症浸润可资与ALS鉴别。

3. 多灶性运动神经病　是一种周围神经病。因其有明显的肌无力和肌萎缩伴肌束颤动，而腱反射正常或亢进，容易与ALS或SMA混淆。神经电生理检查发现运动传导阻滞、运动神经活检发现脱髓鞘改变及IVIG试验性治疗有效支持多灶性运动神经病。磁共振光谱有皮层乙酰天门冬氨酸缺失及运动皮层磁刺激发现中枢运动传导障碍提示ALS。

4. Kennedy－Alter－Song综合征　与ALS的共同点是两者均有下运动神经元受损的症状和体征。Kennedy－Alter－Song综合征还有以下特点可资与ALS鉴别：①X连锁遗传方式；②姿位性震颤伴乳房肿大；③无上运动神经元的症状和体征；④近端肌无力为主，面部肌肉和吞咽肌容易受累、撅嘴动作可诱发下巴颤搐（twitching）；⑤有时伴有皮肤感觉异常和感觉缺失；⑥腓肠神经感觉电位活动丧失；⑦基因分析有三核苷酸（CAG）重复增多（repeated trinucleotide expansion）。

5. 氨基已糖苷酶缺乏症　又称GM_2神经节苷脂累积病或Tay－Sach disease。因有上下运动神经元损害的体征易与ALS混淆。不同之处为前者多为儿童或青少年起病，进展缓慢，有小脑体征，有些患者可伴抑郁性精神病和痴呆。

6. 良性肌束颤动　病因未明。其特点为广泛束颤不伴肌无力、肌萎缩和腱反射异常。正常人在疲劳、寒冷、焦虑、剧烈运动及抽烟和喝咖啡时容易出现。EMG有自发性电活动，但无运动单位的形状改变。在少数情况下束颤可为ALS的首发症状，应引起注意。肌束颤动高度提示运动神经元核周病变，除多灶性运动神经病和淀粉周围神经病外，其他周围神经病罕见。肌病患者出现束颤时应警惕合并周围神经病的可能。

7. 平山病　又称单肢脊髓性肌萎缩（monomelic spinal muscular atrophy）或青年上肢远端肌萎缩。特点为20岁左右起病，临床表现为肌萎缩、肌无力、肌束颤动和痉挛。症状进展1年左右停止，MRI可正常或见脊髓萎缩。一些患者早期表现为平山病，以后发展为ALS。

8. 重症肌无力　咽喉部位受累者须与以延髓麻痹为首发症状的ALS鉴别，前者有典型的肌无力和病态疲劳，休息后好转。新斯的明试验阳性，肌电图正常，重频刺激试验阳性。有些ALS患者应用新斯的明后肌无力症状也有一定程度的改善，应注意与重症肌无力鉴别。

9. 脊髓灰质炎后综合征（postpolio syndrome）　是指瘫痪型脊髓灰质炎患者在患病20～25年后出现缓慢进展的肌无力和肌萎缩，多见于肌萎缩后遗症最严重的部位，偶尔累及其他未受累肌群。进展缓慢、无上运动神经元的体征以及几乎不累及生命可资与ALS鉴别。

10. 甲状腺功能亢进合并ALS症状群　国外已有近20个病例报告。甲状腺功能亢进患者可合并单纯下运动神经元、单纯上运动神经元体征和上下运动神经元损害的体征，其中84%的患者抗甲状腺治疗后ALS症状群获得改善。甲亢患者出现这些可逆性ALS症状群的确切机制尚不清楚，但可以肯定是神经系统受累，而非甲状腺肌病。

11. 副肿瘤性ALS　尽管有许多研究显示ALS患者的肿瘤发病率与正常人相比并不增加，但一些合并肿瘤的ALS患者在肿瘤切除之后，ALS的症状和体征可以完全消失，表明

二者在病理发生机制方面有一定联系。淋巴瘤与ALS的关系似乎更为密切，尽管淋巴瘤合并单纯下运动神经元损害时可能与运动性周围神经病有关，但国外学者报告61例ALS合并淋巴瘤，其中半数以上合并上运动神经元体征，而在尸检病例中，又有半数以上可见皮质脊髓束受累。少数（不到10%）患者免疫抑制治疗后ALS的症状可缓解。

12. 中枢神经的多系统变性 临床上典型的ALS症状群可合并痴呆、帕金森症状群及小脑体征等，被称为ALS叠加综合征，此时应与多系统萎缩、CJD、Alzheimer病、Huntington舞蹈病和Machado－Joseph病等鉴别。

13. 其他脊髓病 亚急性联合变性、人类T淋巴细胞白血病病毒相关性脊髓病(HAM)、Lyme病、梅毒和多发性硬化有时也可引起类ALS症状群。

14. 中毒性周围神经病 铅、汞、有机磷和有机氯杀虫剂等引起的中毒性周围神经病有时可出现类似于ALS的临床表现，应注意鉴别。

五、治疗和预后

长期以来ALS缺乏有效的治疗措施。1995年力如太（力鲁唑，riluzole）作为ALS的标准治疗药物上市后，经过大量的临床验证发现该药可延长ALS患者处于疾病轻、中度状态和存活的时间，推迟ALS发生呼吸困难的时间，但不能使已经出现的运动障碍获得改善。该药主要是通过抑制突触前谷氨酸的释放，阻滞兴奋性氨基酸受体，抑制神经末梢和神经细胞体上的电压依赖性钠通道而发挥作用。用药方法为50mg，bid，口服，疗程为1～1.5年。该药耐受性好，常见副反应有恶心、乏力和谷丙转氨酶升高。

ALS的对症治疗对改善患者的生存质量具有重要意义。物理治疗可延缓肌萎缩的进展，预防关节挛缩。吞咽功能障碍时应及时插胃管或行胃造瘘手术，保证营养供应，避免呛咳导致的吸入性肺炎。发生呼吸困难时应行气管切开，机械通气。对劳累性呼吸困难的患者可给间歇性正压辅助呼吸，此种辅助呼吸器材体积小，操作方便，可随身携带，患者容易接受。对有痛性痉挛或严重痉挛状态的患者可给卡马西平0.1，tid或巴氯酚，初始剂量为5mg，tid，以后每3天增加5mg，有效剂量范围为30～75mg，最大剂量可达100～120mg。

ALS病程多为3～5年，有时可长达10年以上。少数患者呼吸肌和吞咽肌较早受累，病情进展迅速，1～2年内死亡。50%的患者平均存活时间为2.5年。

临床病例讨论

病历摘要 患者，男，43岁，干部。1年半以前受凉后寒战、高热，伴呼吸困难。服用螺旋霉素后，热退，但仍有时憋气。1年前因过度劳累，再度出现呼吸困难，遂来我院就诊。检查发现ESR 9mm/h，肝功正常，胸透示双肺纹理增强。呼吸科以间质性肺炎收入院。入院前2个月患者发现有时手颤伴双下肢无力。入院查体：全身消瘦，胸式呼吸为主。胸廓呼吸动度差，双肺呼吸音低。经用抗菌素治疗，仍持续低热，呼吸困难未见好转。请神经科会诊，查体发现右上肢有细小震颤，四肢肌力4级，肌张力高，腱反射亢进，双侧Babinski征阳性。深浅感觉正常。入院后3个月呼吸困难加重，行气管切开，机械通气。此后患者逐渐出现全身广泛性肌束颤动，舌肌萎缩、纤颤。病情持续恶化，肺部感染难以控制，于入院后1年因呼吸循环衰竭死亡。住院期间实验室检查：胸片示右下肺

基底段有1.5 cm ×1.5 cm大小的结节影，边缘清晰、密度均匀，结节内有钙化点，疑为结核球或错构瘤。肺功能检查示中度限制性通气障碍；支气管镜检查未发现异常；胸透可见膈肌黏连、动度差。血清CK为73U/L。肌电图示脊髓前角病变。肌肉活检病理报告符合神经源性肌损害。

讨论　本例患者因发作性劳累性呼吸困难就诊，并以间质性肺炎收入呼吸科病房。表明呼吸肌较早受累，且较肢体和躯干明显，这是误诊的主要原因。住院后查体发现有明确的上下运动神经元损害的体征，并经肌电图和肌肉活检证实，最后明确诊断。约有1%的ALS患者以劳累性呼吸困难为首发症状，早在1957年Miller就作过病例报告，后来Daras（1984）又总结了文献报告的14例患者，均因呼吸功能障碍就诊，其中有些表现为急性呼吸衰竭，另有一部分为慢性劳累性呼吸困难。这些患者均在排除了其他呼吸系统疾病并出现典型神经系统症状时才确诊为脊肌萎缩症或ALS。

ALS起病多以一侧肢体开始，继而累及双侧，到晚期常出现呼吸障碍和吞咽困难。极少数患者膈肌可首先受累，平静时由于肋间肌的功能代偿，不出现症状，用力活动时，即出现呼吸困难。如果膈肌和肋间肌同时受累，则表现为急性呼吸衰竭。一些尸检病例发现此类患者颈髓（C_3~C_5）前角膈神经核所在部位病变尤为严重。本病早期鉴别诊断比较困难，尽管膈肌瘫痪可提示有ALS的可能，但仍需排除其他神经系统疾病的可能。该病肺功能检查的结果可能与阻塞性肺病相似。因这两种疾病好发于同一年龄组，必需通过呼吸肌肌力测定进行鉴别。最大中间吸气量和中间呼气量可用来诊断呼吸肌无力，但可靠的方法是最大静止吸气压和呼气压。后者在阻塞性肺病正常，而在呼吸肌无力的早期即开始降低。如果最大吸气压和呼气压异常，即使无明显肌无力，也应进行详细的神经系统检查，以排除ALS的可能。

（焉传祝）

第四节　脊髓性肌萎缩症

脊髓性肌萎缩症（spinal muscular atrophy，SMA）系指一类由于以脊髓前角细胞为主的变性导致肌无力和肌萎缩的疾病。首先由Werdnig（1891）和Hoffmann（1893）报道，故又称Werdnig－Hoffmann病。根据起病年龄和病变程度可将本病分为4型：Ⅰ～Ⅲ型称为儿童型SMA，属于常染色体隐性遗传病，其群体发病率为1/6 000～1/10 000，是婴儿期最常见的致死性遗传病。20～30岁以上起病的SMA，归为第Ⅳ型，可呈常染色体隐性、显性和X连锁隐性等不同遗传方式，其群体发病率约为0.32/10 000。由于存在各种临床和遗传学方面的特点，故普遍认为本病应从运动神经元疾病中分出，成为一组独立疾病。

一、病因及发病机制

SMA的病因和发病机制一直是神经病学研究中的一个难题。近几年来在SMA基因定位的研究方面取得了很大进展。1995年，不同研究小组分别报道了3个SMA候选基因。法国Lefebvre等在5q13.1区域发现了运动神经元生存（survival motor neuron，SMN）基因，全长约20kb，含8个外显子，其转录产物约1.7kb，编码294个氨基酸，功能未知。在一条染色体上该基因具有两个拷贝，二者间有5个碱基的差别，在端粒侧称SMNt，着丝粒

侧称 SMNc。研究表明，SMNt 第 7、8 号外显子在 98.6%SMA 患者中纯合缺失或截断，另 1.4%患者有小缺失或点突变，这强烈支持 SMN 是 SMA 重要的决定基因。随后 Roy 等在 5q13 区域另克隆到神经细胞凋亡抑制蛋白（neuronal apoptosis inhibitory protein，NAIP）基因，有 16 个外显子，全长 70kb，编码 1232 个氨基酸。45%SMA－Ⅰ型和 18%SMAⅡ、Ⅲ型患者存在 NAIP 基因第 5、6 号外显子缺失，而 2%的正常对照亦缺失 5、6 号外显子，提示 NAIP 基因亦与 SMA 发病相关。至于成年型 SMA，仅部分发现有 SMN 基因的缺失，提示与儿童型 SMA 有相似的基因改变，但大部分患者的基因定位尚未确定，发病机制未明。

二、病　理

病理变化主要位于脊髓前角，其运动细胞明显减少，呈退行性变，残留的神经细胞呈固缩、核溶解，脊髓前根轴突变细，轴突外周细胞肿胀。脑干运动神经核变性，以面神经、迷走神经、舌下神经多见。肌肉病理检查见下述（实验室检查部分）。

三、临床表现

（一）SMA－Ⅰ型

亦称 Werdnig－Hoffmann 病。约 1/3 病例在宫内发病，其母亲可注意到胎动变弱。半数在出生 1 个月内起病，几乎所有病例均在 5 个月内发病。发病率约为 1/10 000 出生婴儿，男女发病相等。多于出生后不久即表现肌张力低下，肌无力以四肢近端肌群受累为主，躯干肌亦无力。患儿吸吮及吞咽力弱，哭声低微，呼吸浅，可出现胸廓反常活动。翻身及抬头困难。腱反射消失。触诊可发现四肢肌萎缩，但常被皮下脂肪掩盖。眼球运动正常。括约肌功能正常。可见舌肌萎缩和束颤。10%病例可有关节畸形或挛缩。本型预后差，约 95%死于出生后 18 个月。

（二）SMA－Ⅱ型

发病较 SMA－Ⅰ型稍迟，通常于 1 岁内起病，极少于 1～2 岁间起病。发病率与 SMA－Ⅰ型相似。婴儿早期生长正常，但 6 个月以后运动发育迟缓，虽然能坐，但独站及行走均未达到正常水平。1/3 以上患儿不能行走。20%～40%患儿 10 岁以前仍具行走能力。多数病例表现严重肢体近端肌无力，下肢重于上肢，而呼吸肌、吞咽肌一般不受累。有 1/3 病例面肌受累。50%以上病例可见舌肌及其他肌肉纤颤。腱反射减弱或消失。本型具有相对良性的病程，多数可活到儿童期，个别活到成年。

（三）SMA－Ⅲ型

又称 Kugelberg－Welander 病。一般于幼儿期至青春期起病，而多数于 5 岁前起病。起病隐袭，表现为进行性肢体近端肌无力和萎缩。早期大腿及髋部肌无力较显著，以致病孩行走呈鸭步，登梯困难，逐渐累及肩胛带及上肢肌群。脑神经支配的肌群通常未受累及，但可出现面肌、软腭肌无力。眼外肌正常。约 1/4 病例伴发腓肠肌假性肥大，此几乎均见于男性患者。半数患者早期可见肌束颤动。弓形足亦可见到。腱反射减弱或消失。感觉正常。本型预后良好，尤其是女性患者。生存期通常能达到成年，许多患者能有正常寿命。表现较严重病例往往为男性患者。本型血清 CPK 可有不同程度增高。EMG 除呈神经原性改变外尚可与肌原性损害混杂存在，因此须注意与肌营养不良症鉴别。

（四）SMA－Ⅳ型

统称成年型 SMA。发病年龄为 15~60 岁，多见于 35 岁左右。起病和进展均较隐袭，但亦有呈进行性加重或相对静止的病例报道。本型预后相对良好，行走能力常可保持终生。发病率小于 0.5/10 万。本型中约 1/3 病例呈常染色体显性遗传，表现为近端肌无力，进展速度稍快，约 5 年后丧失跑步能力。尚有常染色体隐性遗传类型，则一般表现更加良性病程。另一种类型为 X - 连锁隐性遗传，又称脊髓脑干型 SMA（Kennedy 病），其发病年龄不等，但常于 40 岁前发病。早期表现痛性肌痉挛，可先于肌无力前数年出现。近端肌无力常从下肢开始，逐渐波及肩胛带肌、面肌及延髓支配诸肌。下面肌及舌肌可见束颤。数年后可出现吞咽困难及呐吃。约 50% 病例合并一些内分泌功能障碍，表现男性乳房女性化及原发性睾丸病变。

（五）其他类型 SMA

1. 远端型 SMA　本型约占 SMA 的 10%，为常染色体显性或隐性遗传形式。前者于 20 岁前发病，后者稍迟，且症状较轻。多数患者表现缓慢进展的下肢远端肌无力和萎缩，胫骨前肌和腓骨肌群尤易受累。弓形足和脊柱侧弯亦较常见。约半数病例上肢远端迟早也会受累，但程度较轻。无感觉障碍。周围神经传导速度正常。

2. 慢性不对称型 SMA　本型于 16~45 岁起病，男性患者为女性患者的两倍。表现一个或多个肢体不对称性肌萎缩，而无锥体束或延髓受累。肌无力可以近端或远端为主，起病时相对局限于单个肢体。本型自然病程较长，甚至超过 30 年。

3. 肩胛腓型 SMA　发病年龄 30~40 岁。表现肩胛带肌及下肢远端肌（尤其是腓肠肌）明显无力和萎缩。弓形足也较常见。

4. 单肢型 SMA　日本和印度曾报道一些病例，其发病年龄各异，男性多见。起病相对较快，而后进入非进展期。由于局限性前角细胞受损，多表现单臂明显肌萎缩。EMG 显示严格限制于单个肢体的异常。延髓肌及其他肌肉不受侵犯。日本文献中称青年型单肢 SMA 为平山（Hirayama）病。

5. 此外尚有延髓 SMA 并发耳聋（Viatetto - vanlaere 综合征）、儿童延髓型 SMA（Fazio - Londe 综合征）、眼咽型 SMA、面肩肱型 SMA、氨基已糖苷酯酶 A 缺陷等少见类型。

四、实验室检查

（一）血清 CPK

SMA - Ⅰ型血清 CPK 均为正常。Ⅱ型偶见增高，其 CPK 同功酶 MB 常有升高。Ⅲ型 CPK 水平常增高，有时可达到正常值 10 倍以上，且同功酶变化以 MM 为主；一般 CPK 常随着肌肉损害的发展而增加，至晚期肌肉严重萎缩时，CPK 水平才开始下降。

（二）CT 肌肉扫描

此有助于 SMA 与各型肌营养不良的鉴别。SMA 呈现不完整轮廓的弥散性低密度改变，肌组织反射丧失；而肌营养不良则表现大量低密度损害，全部肌肉均受累。一般假性肥大在 SMA 患者中很少见。

（三）电生理检查

EMG 可反映四种主要类型 SMA 的严重程度和进展情况。但其异常改变相似，包括纤颤电位和复合运动单位动作电位（MUAPs）的波幅和时限增加以及干扰相减少。在 SMA - Ⅲ、Ⅳ型病例中，有时可见神经原性和肌原性电位，混杂存在于同一肌肉。在 CPK 水平

增高者肌原性 MUAPs 可更明显。某些 SMA－Ⅲ型病例，肌活检呈神经原性损害，而 EMG 却表现肌原性损害，提示 EMG 与临床特征可不一致。各型 SMA 均见纤颤电位及正锐波，但在 SMA－Ⅰ型更明显，见于所有患者，而 SMA－Ⅲ型仅见 60%。束颤电位在 SMA－Ⅰ型约 20%阳性，而Ⅲ型则有 50%阳性。SMA－Ⅰ型的一个独特表现，即在肢体放松时，可见到 5～15 Hz 的 MUAPs 自发性发放。随意运动时，各型 SMA 均见干扰相减少，尤其在 SMA－Ⅰ型，仅呈单纯相，这是运动单位丧失的证据。在 SMA－Ⅲ、Ⅳ型的较晚期病例，可见到类似于肌原性损害的低波幅多相电位，这与肌活检提示的继发性肌原性改变相符。

（四）病理检查

肌肉活检对确诊 SMA 具有重要意义。其病理表现特征是具有失神经和神经再支配现象。各型 SMA 亦有不同的肌肉病理特点：

1. SMA－Ⅰ型　本型肌肉病理特征是存在着大群分布的圆形萎缩肌纤维，常累及整个肌束；亦见肥大纤维散在分布于萎缩纤维之中。两型肌纤维均可受累，并呈不完全性同型肌群化。

2. SMA－Ⅱ型　肌活检病理形态类似 SMA－Ⅰ，但大群萎缩肌纤维不那么常见，而同型肌群化现象更为突出。

3. SMA－Ⅲ型　本型在肌肉病理上可有多种表现。某些病例仅显示轻微变化，如小群同型肌群化，少量萎缩纤维等，其形态大致正常。多数严重病例，肌活检表现与病期相关。儿童早期以萎缩小纤维为主，可见同型肌群化。病程后期，以同型肌群化为主要特征，合并成群或成束小点状萎缩肌纤维。本型肌纤维肥大改变十分突出，直径可达 100～150μm。常合并继发性肌原损害，包括肌纤维撕裂、中央核改变、NADH 染色见虫蚀样及指纹状纤维、少量坏死和再生纤维、巨噬细胞浸润以及间质脂肪结缔组织增生等。

4. SMA－Ⅳ型　肌肉病理改变与 SMA－Ⅲ型较相似。

（五）基因诊断

对于儿童型 SMA，一般可通过 PCR 方法扩增 SMNt 基因的 7、8 号外显子并结合单链构象多态分析（SSCP）或应用 DraI、DdeI 作 SMNt 基因 7、8 号外显子酶切图谱分析进行诊断。

五、诊断及鉴别诊断

根据本病仅累及下运动神经元，四肢呈进行性弛缓性瘫痪，近端重于远端，下肢重于上肢等临床表现，结合颈椎或腰椎影像学未见与临床相一致的表现，以及肌电图、肌肉病理检查等特点，一般不难作出诊断。如有阳性家族史则更支持诊断。基因检测可为确立诊断提供可靠的证据。依据临床特点、发病年龄、预后和遗传方式等再作出分型诊断。一般在本病早期或不典型病例，应注意与下列疾病鉴别：

1. 新生儿型重症肌无力　其母均为重症肌无力患者，此与母亲血液中抗 Ach 受体抗体通过胎盘到达胎儿体内有关。一般于出生后即表现吸吮困难、哭声无力、四肢运动减少等症状。多数患儿于 2～6 周内症状逐渐好转，且用胆碱酯酶抑制剂治疗有效。

2. 先天性肌张力不全（Oppenheim 病）　出生后出现肌张力低下，未见肌肉萎缩，肌电图及肌肉活检均无异常。

3. 进行性肌营养不良　一般在 SMA－Ⅱ、Ⅲ型患儿中需注意与 Duchenne 型或 Becker 型肌营养不良进行鉴别。后者几乎均有假性肥大征象，其血清 CPK 极高，特别在病程的

早期阶段，EMG和肌肉活检均呈肌原性损害，故一般鉴别并不困难。SMA－Ⅳ型易与肢带型肌营养不良和多发性肌炎等混淆，但从临床表现、血清酶学、EMG以及肌肉活检等方面的特点分析，也不难区别。

六、治　疗

目前尚无治疗本病的特效方法。支持和对症治疗是本病的主要疗法。应加强营养，注意提高机体抵抗力，积极预防呼吸道感染。可配合理疗、针灸、按摩以及被动运动等方法，进行运动功能锻炼并防止肢体挛缩。近年来，国外曾有应用神经干细胞治疗SMA的动物实验报道，根据他们的观察结果表明，移植的干细胞可移行至受损的神经元区域，部分已分化为神经元。下一步将逐步进入临床试验，这将给本病的治疗带来新的希望。

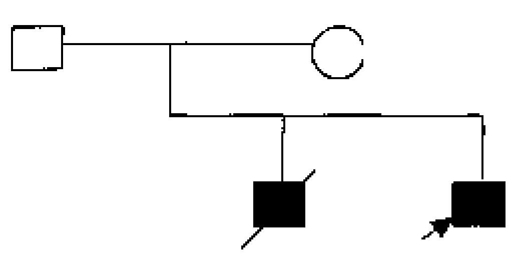
由于本病预后不良，故防止患儿出生是预防本病的最有效方法。新近国内有学者联合应用PCR－SSCP、PCR－限制性酶切及连锁分析法进行SMA的产前基因诊断，其准确率和成功率较高，值得进一步推广和应用。

（李大年　慕容慎行　王　柠）

临床病例讨论

病例1

先证者病历摘要　患儿男性，3个月。其母在妊娠后期即感胎动减少。出生后发现其全身发软，哭声无力，四肢活动明显减少。其兄有类似患病过程，于1岁半死于营养障碍和呼吸衰竭。体检：神清，四肢肌力减弱，肌张力明显减低，腱反射对称消失。双侧髋关节屈曲外展，膝关节屈曲，呈蛙腿状。基因检测：采用PCR－酶切方法，发现SMNt基因7、8号外显子缺失。患者病情进展迅速，半年后死于呼吸衰竭。



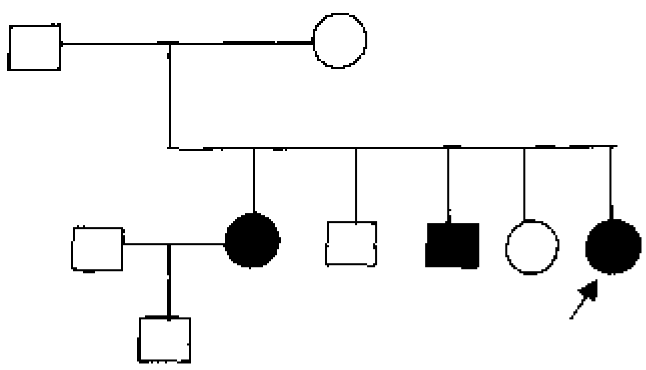
病例1　家系谱

病例2

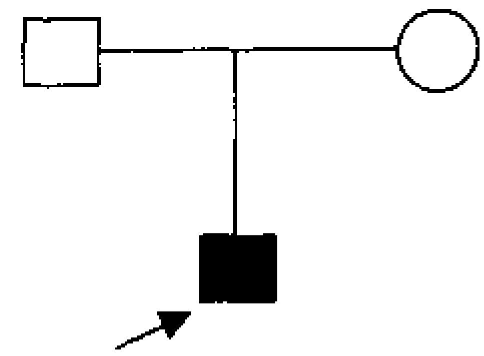
先证者病历摘要　患者，女性，20岁。1岁半时发现双下肢力弱，呈缓慢进行性加重伴肌肉萎缩，随后发现双上肢力弱。10岁以后行走已有困难。家中其他患者均于1岁多发病。体检：神清，颅神经未见异常。双上肢近端肌力Ⅳ$^-$级，远端Ⅴ级，双下肢近端Ⅱ级，远端Ⅳ级，伴有不同程度肌萎缩。四肢腱反射对称消失，未引出病理反射。血清CPK 450U/L。EMG呈神经原性损害。基因检测：采用PCR－酶切方法，发现SMNt基因7、8号外显子缺失。

病例3

先证者病历摘要　患者，男性，9岁。自4岁起家人发现其行走不稳，易跌倒，蹲位站立困难。症状逐渐加重并有肌肉萎缩。6～7岁起发现双上肢也无力。目前行走较困难。体检：脑神经未见异常。双上肢近端肌力Ⅲ级，远端Ⅴ级，双下肢近端肌力Ⅲ级，远端Ⅳ级，肌肉萎缩明显，肌张力减低。腱反射对称消失，未引出病理反射。EMG呈神经原性损害。肌肉活检可见到成群肌纤维肥大和萎缩，有明显同型肌群化，间质结缔组织增生。基因检测：采用PCR－酶切方法，发现SMNt基因7、8号外显子缺失。



病历2　家系谱



病历3　家系谱

讨论　根据患者的发病年龄、临床症状、预后以及肌电图、肌肉病理等特点，对家系1、2、3分别考虑为SMA I型、II型、III型，在临床上均属于儿童型SMA。从遗传方式分析，患者的父母或子女均表现正常，故属于常染色体隐性遗传。有关基因检测方面，目前多采用PCR的方法检测SMNt基因的7、8号外显子是否发生缺失来进行诊断，我们采用前一种方法对上述各家系患者进行检测，发现均存在SMNt基因7、8号外显子的缺失，从而作出明确诊断。我们在临床上曾发现有些SMA－III型患者易与进行性肌营养不良及慢性多发性肌炎相混淆，虽然进行肌肉病理检查有助于区别，但基因检测仍是鉴别诊断上最可靠的方法。

（慕容慎行　王　柠）

临床病理讨论

病历摘要　男，4月龄，1985年5月23日来我院神经科门诊。主诉四肢发软无力，进行性加重3月余。患儿为第二胎，足月顺产，出生后曾因呼吸无力而全身青紫，经急救恢复正常。生后半月，发现其哭声低弱及四肢发软无力，且逐渐加重。患儿母亲第一胎为男婴，有同样病史，生后5月因呼吸困难死亡。父母非近亲婚姻。体检：神志清晰，表情呆滞，营养差，哭声乏力，但呼吸平稳，心、肺、腹正常。脑神经正常，全身及四肢肌张力极低，腱反射消失，双上肢肌力Ⅰ度，双下肢肌力0度，未引出病理反射。染色体检查为46、XY。给予γ－氨酪酸返家服用。2月后，患儿因腹泻、发烧、有时双眼上翻2天，来我院小儿科检查，体温39.5℃，呼吸急促，轻度脱水貌，心律规则，腹柔软，肝右肋下2cm及剑突下1cm可触及，质稍韧，四肢软瘫如前。白细胞20.8×10^9/L（20800/mm^3）。患儿次日病情转重，呼吸道分泌物增多，双肺满布痰鸣音，曾用红霉素、庆大霉素及呼吸兴奋剂，因治疗无效于当日晨死亡。

病理检查　死后3小时剖检。固定后脑重680g，大脑半球前后径和横径几乎相等，大脑沟回无异常，无脑疝。大脑、小脑及脑干切面未见异常。脊髓腰膨大以下血管充盈，马尾排列正常。镜检（HE、尼氏、Weil髓鞘、镀银及PTAH染色）：脊髓各节段包括颈、腰膨大均前角细胞数目减少，前角细胞呈单纯性萎缩（慢性细胞变性），胞体缩小、变长，胞浆及胞核深染内容不能分清，轴突或顶树突变粗。少数前角细胞仍保持正常形态。前角中的星形细胞、小胶质细胞和少突胶质细胞增多。前根变细，雪旺细胞增多。延髓舌下核及疑核神经细胞有的也呈单纯性萎缩，神经细胞数目减少。大脑及小脑结构正常（图22-1～4）。病理诊断：①Werdnig－Hoffmann病（Ⅰ型脊髓性肌萎缩）；②小叶性肺炎；③脂肪肝。



图 22-1 腰脊髓前根萎缩变细 PTAH × 40



图 22-2 腰脊髓后根较正常粗 PTAH × 40

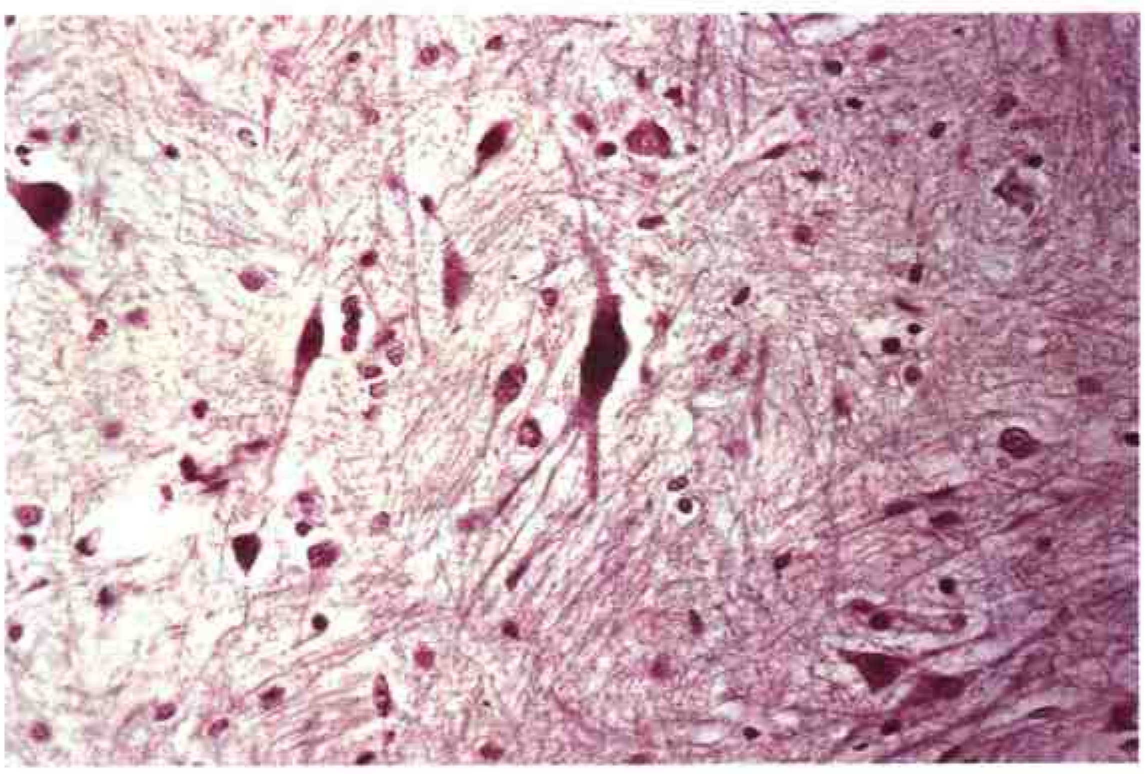


图 22-3 腰膨大前角细胞单纯性萎缩及脱失 尼氏 × 100

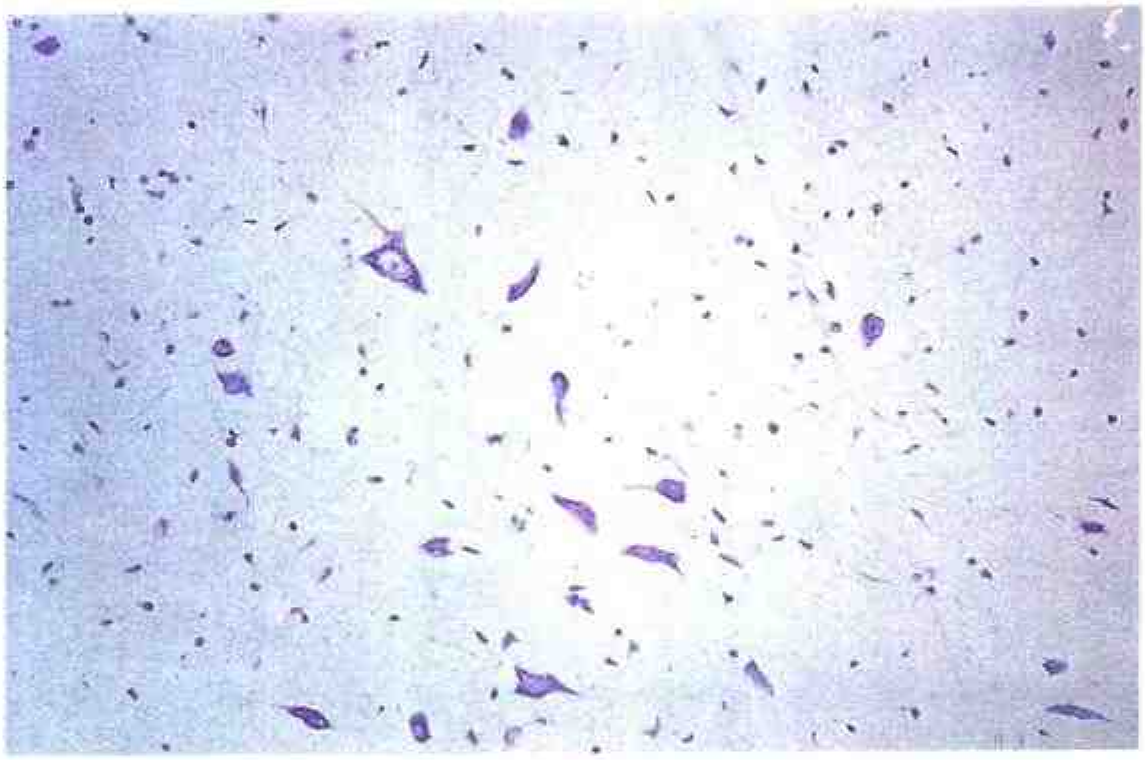


图 22-4 延髓舌下神经核细胞单纯性萎缩及脱失 尼氏 × 100

讨论 本例患儿尸检病理在神经系统主要为:①肉眼可见脊髓前根萎缩变细;②镜检显示脊髓前角细胞广泛单纯性萎缩(慢性细胞变性),并已累及延髓中的舌下核及疑核;③脑及脊髓长束均未受损,故符合脊髓性肌萎缩的神经系统损害表现。此型患儿骨骼肌均为神经原性损害,尤其易见小圆纤维及同型肌群化(图 22-5)。前者提示该肌纤维发育不良,有的可

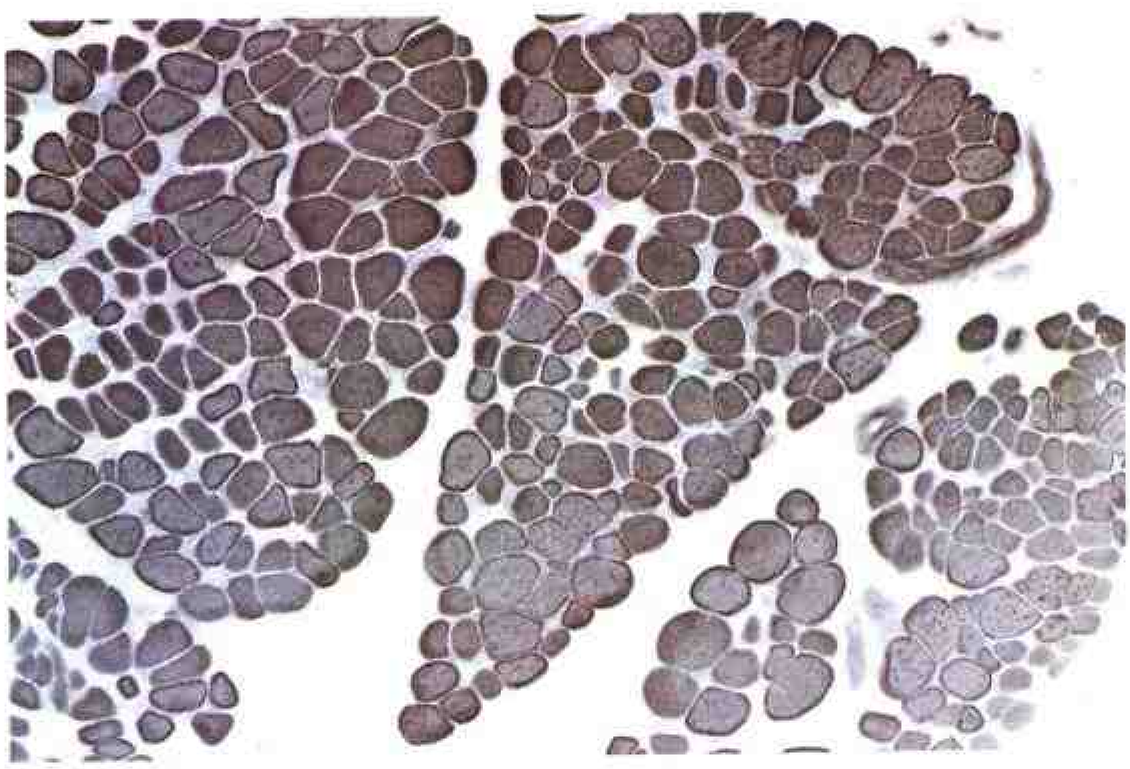


图 22-5 骨骼肌呈小圆形并同型肌群化,深染者为Ⅰ型纤维,淡染者为Ⅱ型纤维 ATP 酶 pH4.65 × 100

能属于未成熟的再生肌纤维。由于本患儿出生后即发生过呼吸困难且四肢呈严重的下运动神经元性瘫痪,其后病情进行性发展,最终在 6 月龄时死于肺部感染,加以患儿之兄也患同样疾病而死亡,故临床上符合Ⅰ型或急性婴儿型脊髓性肌萎缩即 Werdnig – Hoffmann 病。此型患儿病情急性发展多在 1 岁以内死亡,为本症预候最差的类型。就脊髓性肌萎缩而言,目前从分子遗传学研究发现和运动神经元存活基因以及神经元凋亡抑制蛋白基因有密切关系。

(李大年)

第五节 进行性核上性麻痹

进行性核上性麻痹（progressive supranuclear palsy，PSP）又称 Steele – Richardson – Olszewsky 综合征，是中老年人少见的一种中枢神经变性疾病，以进行性核上性眼肌麻痹、轴性肌张力增高、假性球麻痹、皮层下痴呆为临床特征。本病极易被误诊为帕金森病，但远比帕金森病少见，70 年代美国 Rajput 在 118 例诊断为帕金森病人中发现 2 例本病患者，约为帕金森病人的 1%。本病患病率约 1.5/百万人口。

一、病因和病理

本病病因迄今不清，目前认为是一变性疾病，尚未发现有相关的危险因素，如中毒、环境、种族、遗传等，曾有人怀疑为慢病毒感染，但未能证实。

PSP 主要病理改变在黑质、纹状体，其他如丘脑底核、红核、上丘、大脑导水管周围灰质、中脑网状结构、苍白球、小脑齿状核等。晚期累及第Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ脑神经核。肉眼可见中脑、脑桥背盖部萎缩，脑室系统扩大，大脑皮层可能有轻度萎缩。本病组织学改变镜下可见神经细胞减少或缺失，神经原纤维缠结，神经元颗粒空泡变性，胶质细胞增生。脑干背盖部、小脑上角、内侧纵束可见髓鞘脱失。本病神经原纤维缠结是由微丝和直径 150Å 的小直管组成，其基本成分为病理性 Tau 蛋白，此蛋白由 Tau64 和 69 的二聚体组成，与 Alzheimer 病的神经原纤维缠结不同，后者是由扭曲小管组成，由 Tau 蛋白三聚体组成。神经元缺失与神经原纤维缠结的多少呈负相关，缠结多的区域神经元缺失不明显。本病无或罕见淀粉样沉积和老年斑，此也与 Alzheimer 病不同。

近年来研究发现本病存在多种神经介质和受体异常：纹状体、脑干、皮层下胆碱能神经元破坏；纹状体和黑质多巴胺吸收位点及多巴胺含量减少；神经紧张肽受体 $5-HT_1$ 受体、α_2 肾上腺素受体减少；黑质、纹状体非结合性铁离子沉积，铁蛋白水平增加；脑脊液中神经肽 Y 降低。以上变化在 PSP 发病机制中起何作用，尚待进一步研究。

二、临床表现

PSP 好发年龄为 45～73 岁，平均年龄 55 岁，男性稍多于女性。本病隐袭起病，缓慢进展，平均病程 5～7 年。核上性眼肌麻痹是本病重要特征，复视是常见的早期症状，随着病情进展，逐渐出现眼球运动障碍，以垂直运动障碍出现较早，尤其下视麻痹更具诊断意义，患者因不能下视而影响进食、阅读、走路易跌倒。此后出现命令性眼球运动、扫视运动及会聚运动受损，而头眼反射、瞳孔反射保存。进一步发展，眼球水平运动消失，约一半以上患者最终眼球固定于正中位，此时头眼反射、前庭眼反射消失。约 1/3 患者有眼睑运动障碍，表现眼睑迟落，眨眼动作减少。

轴性肌张力增高是 PSP 另一重要特征。全身肌肉强直，尤其以颈部及躯干上部伸肌强直明显，造成患者特有的姿势和步态。表现颈后伸、躯干笔直，四肢伸直，身体不能屈颈、弯腰，与帕金森患者屈颈、弯腰、屈肘的姿势全然不同。步态异常可以是早期症状，开始为步态笨拙，始动困难，逐渐呈小步、慌张步态、拖步，转向困难，易跌倒。晚期因起坐困难被迫卧床，不能翻身。面部表情肌受累出现表情呆滞，“面具脸”，牙关紧。假性

球麻痹也可出现在疾病早期，初为构音障碍，渐出现吞咽困难、流涎、强哭强笑，晚期则不能发音或缄默。

本症常有智能障碍，一般较轻，Albert（1974）认为属皮层下痴呆，表现思维缓慢、健忘、淡漠、寡语、抑郁等。有时伴有强握、摸索，似额叶综合征，少数患者早期出现明显痴呆。少见体征有深反射亢进、震颤、舞蹈、手足徐动等不自主运动，轻度共济失调，感音性耳聋，植物神经症状等。

实验室检查　本病一般实验检查，如血、尿、便、脑脊液常规检查均正常。

电生理检查　脑电图多数呈弥漫性异常，背景节律变慢，慢波增多，波幅升高，以双额颞部改变明显，并呈进行性恶化。脑干诱电位正常，可能与本病主要累及脑干灰质有关。

影像学检查　CT扫描可见脑萎缩，但出现较晚，表现脑沟及外侧裂增宽，脑室扩大。其中环池、桥池、四迭体池增宽，第四脑室扩大，提示脑干萎缩，与本病脑干病理改变明显相一致。MRI所见于CT相同，有时可见导水管周围信号异常。SPECT检查可见额叶为主的脑血流量下降。PET检查可见大脑的葡萄糖利用率普遍降低，额叶改变尤为明显。

三、诊断及鉴别诊断

根据本病特点，40岁以后发病，缓慢进展的核上性眼肌麻痹，轴性肌张力增高所致的特殊姿势，进行性假性球麻痹，皮层下痴呆等即可作出诊断。应注意与帕金森病、橄榄－脑桥－小脑变性、多系统萎缩、僵人综合征等鉴别。本病极易误诊为帕金森病，以下表现可资鉴别：本病帕金森体症为对称性，早期出现步态异常且易跌倒，行走时上肢摆动存在，姿势反射受损较早，由于轴性肌张力增高躯干呈伸性姿势，静止性震颤较少见，左旋多巴治疗无效或疗效差。

四、治疗及预后

目前对本病尚无有效治疗方法。针对本病有多种神经生化和神经递质异常，临床曾应用左旋多巴或合用脱羧酶抑制剂，多巴胺受体激动剂及其他治疗帕金森病的药物，疗效并不明显，仅部分患者肌强直、运动迟缓有一定改善。由于本病有胆碱能神经受损，国外应用毒扁豆碱12mg/d，记忆有所改善，对运动障碍无作用。治疗中避免用抗胆碱制剂。三环类抗郁药及5－HT重吸收抑制剂，如氟西丁，有助于改善患者的抑郁症状。由于本病系病因不明的变性疾病，无有效治疗方法，最终多因长期卧床，营养不良，合并其他疾病死亡。

（王凤焰）

第六节　神经元蜡样脂质褐素沉积症

一、概述和分类

神经蜡样质脂褐素沉积病（neuronal ceroid lipofuscinosis，NCL）是一组儿童最常见的遗传性进行性神经系统变性病。虽然多数患者在儿童期发病，偶尔也出现在成年人。其临床

特点包括进行性痴呆、难治性癫痫发作和视力丧失。在病理上表现为具有黄色自发荧光特性的脂色素沉积在神经细胞和其他细胞内，导致以大脑皮层和视网膜为主的神经细胞脱失。超微结构检查发现脂色素在不同的临床亚型由颗粒状、线状和指纹体状物质构成。这些沉积物除在中枢神经系统的神经细胞内存在外，可以在皮肤活检和血淋巴细胞的超微结构检查中发现。

对 NCL 的描述可以追溯到 1826 年，Stengel 对此病进行了首次描述并提出了蜡样质脂褐素沉积病的诊断。1963 年 Zeman 和 Alpert 在家族性黑蒙性痴呆患者发现患者脑内沉积物具有黄色自发荧光的特点，从而区别于其他的代谢蓄积性疾病。以后的研究给本组疾病以不同的命名，同义词包括：Santavuori - Haltia - Hagberg 病，Jansky - Bielschowsky 病，Spielmeyer - Sjögren 病，Kufs 病及 Batten 病。Batten 病有两个内涵，一是特指青少年型的 NCL，另一个是泛指所有的儿童型 NCL，1969 年 Zeman 和 Alpert 把此病命名为神经蜡样质脂褐素沉积病，这一病名除美国和英国外已经被广泛应用。

根据发病年龄、病程、超微病理改变和基因异常 NCL 分 4 个主要的亚型和 4 个地区性的变异型（表 22-1）：婴儿型，晚期婴儿型，青少年型和成年型，除此之外还有一些少见亚型约占所有 NCL 患者的 12% ~ 20%，主要是晚期婴儿型的 4 个变异型，包括芬兰变异型、葡萄牙变异型、土耳其变异型和进行性癫痫伴智能迟缓型。婴儿型和晚期婴儿型属于急性病的范畴，而青少年型和成年型属于慢性病。

表 22-1 神经蜡样质脂褐素沉积病分类

NCL 型	基因分类	发病年龄	脂褐素	突变蛋白	染色体
婴儿型（INCL）	CLN1	3 月 ~ 10 岁	颗粒型	PPTT1	1p32
晚期婴儿型（LINCL）	CLN2	2 ~ 8 岁	曲线体或混合	TPP1	11p15
青少年型（JNCL）	CLN3	4 ~ 10 岁	指纹体或混合	跨膜蛋白	16p11.2 ~ 12.1
成年型（ANCL）	CLN4	11 ~ 55 岁	混合	-	-
LINCL 芬兰变异型	CLN5	3 ~ 6 岁	指纹体或混合	跨膜蛋白	3q22
LINCL 非芬兰变异型	CLN6	18 月 ~ 8 岁	曲线体或混合	-	15q21 ~ 23
LINCL 土耳其型	CLN7	1 ~ 6 岁	指纹体或混合	-	-
癫痫智能发育迟缓型	CLN8	5 ~ 10 岁	颗粒型	跨膜蛋白	8p23

注：PPTT1 是溶酶体酶棕榈酰蛋白硫脂酶；TPP1 是三肽酰肽酶。

二、病因和发病机制

在 NCL 的 8 个分型中目前已经有 6 个亚型发现基因异常，这些基因编码的蛋白有两种，一种是溶酶体蛋白酶，另一种是膜蛋白。CLN1 基因位于常染色体 1p32，在 223A→G 和 451C→T 发生突变，该基因编码溶酶体酶棕榈酰蛋白硫脂酶（PPTT1），这种 NCL 的病理特点是嗜锇性颗粒沉积，以出现嗜锇性颗粒为特点的青少年型 NCL 的致病基因也是编码 PPTT1 的基因。CLN2 的基因位于常染色体 11p15，在 523 - 1G→C 和 636C→T 发生突变，编码胃蛋白酶抑制素不敏感的溶酶体肽酶（三肽酰肽酶，TPP1）。CLN3 基因位于常染色体 16p12，该基因发生至少 23 个突变或 1.02 - kb 的缺失编码一种功能不明的 438 氨基酸的跨膜蛋白，命名为 Battenin。CLN5 的基因位于常染色体 13q22，可能编码一种膜蛋白，CLN6 的基因位于常染色体 15q21 - 23，编码蛋白不明确。CLN8 的基因位于常染色体 8p23，可能

编码一种286个氨基酸的跨膜蛋白。CLN4和CLN7的基因目前还不明确。

生化检查发现在CLN1存在溶酶体酶棕榈酰蛋白硫脂酶缺乏，在CLN2存在三肽酰肽酶。在CLN1的沉积物中存在鞘脂活性蛋白，CLN2的沉积物含有鞘脂活性蛋白和线粒体ATP合成酶C亚单位。CLN3、CLN4、CLN5、CLN6和CLN8沉积物中的主要成分是线粒体ATP合成酶C亚单位。ATP合成酶C亚单位出现在线粒体和溶酶体膜上，它的赖氨酸末端出现甲基化而导致形成储存型的ATP合成酶C亚单位，肌肉线粒体呼吸链的功能在青少年型NCL的没有明显的改变，线粒体ATP合成酶C亚单位在细胞内的沉积可能和该蛋白不能被溶酶体酶正常分解代谢所致。在疾病状态下作为代谢旁路，泛素溶酶体外蛋白降解系统在线粒体ATP合成酶C亚单位的分解可能发挥重要的代偿作用。

三、病 理 改 变

（一）中枢神经系统

NCL表现为具有黄色自发荧光特性的脂色素广泛沉积在神经细胞和其他细胞的胞浆内，从而导致神经的气球样肿胀和以大脑皮层及视网膜为主的神经细胞脱失。病变在不同的亚型存在明显的差异。在婴儿型和晚期婴儿型NCL，大脑和小脑皮层的神经细胞脱失很完全，这些改变导致大脑皮层的显著萎缩和半卵圆中心的有髓神经纤维脱失，脂色素出现在胶质细胞和血管上皮细胞内。晚期婴儿型NCL的病理改变在不同患者间存在较大的变异，在晚期婴儿型NCL的Wisniewski变异型出现广泛的脑萎缩，肿胀的神经细胞主要出现在齿状核-黑质-纹状体-丘脑区域，较少出现在大脑皮层。而NCL的色素变异型的中央灰质可见轴突球形成。我们的一例晚期婴儿型NCL的中央灰质和脑皮层可以同等程度受到明显的累及，而且肿胀的神经细胞突起也出现在小脑分子层内。

在青少年型NCL神经细胞的脱失不很显著，主要是第Ⅱ层的小神经细胞的丧失，100微米的厚片显示小神经细胞的丧失和脂色素在神经细胞核周体的出现以皮层Ⅲ和Ⅴ层更明显，其他神经细胞可以大量存在。成年型NCL的神经细胞脱失也不明显，主要表现为皮层和基底节的累及，这些改变常合并有轴突近端的脂色素增加，形成轴突的梭形肿胀。北方癫痫型的大脑皮层病理改变也比较轻微，小脑没有明显的病理改变。

（二）视网膜

另一组首先受到累及的细胞群是视网膜的感光细胞，可以出现在几乎所有的儿童型NCL，但成年型NCL和个别青少年型NCL没有明显的视网膜病。病变开始于感光细胞层，出现进行性的视网膜色素变性导致整个视网膜萎缩、视网膜血管狭窄和色素从视网膜色素细胞上脱失。视网膜病随着病情的发展从视网膜周边向中心发展。

（三）躯体非神经细胞

躯体细胞也受到脂色素沉积的影响，特别是各种腺体细胞。和其他研究相同，我们的研究资料也表明在晚期婴儿型NCL的肝脏、胰脏、肾上腺也存在大量的脂色素沉积，而心肌细胞和结缔组织一般较少出现沉积物。皮肤小汗腺分泌部也受到累及。和中枢神经系统不同，躯体非神经细胞累及后没有临床表现。

（四）超微结构改变

在NCL的超微结构检查可以发现5种不同的嗜锇性脂褐素颗粒，包括常规脂褐素、颗粒脂褐素、曲线体、指纹体和微管聚集。单独依靠脂褐素的出现不能对NCL进行可靠

的分型，但在NCL不同亚型的表现形式是不一样的，颗粒脂色素出现在婴儿型NCL，线样体和指纹体分别出现在晚期婴儿型和青少年型，极少有颗粒脂色素出现在青少年型患者，成年型NCL为混合型脂褐素颗粒。血淋巴细胞和小汗腺分泌部上皮细胞的超微结构检查更有助于NCL的诊断和分型，在小汗腺分泌部上皮细胞和淋巴细胞内颗粒脂色素出现在婴儿型、线样体出现在晚期婴儿型、指纹体出现在青少年型，我们发现青少年型患者存在不同形态的指纹体结构，这些特征性的脂褐素颗粒需要在放大2万倍才能观察清楚，此外不要把正常的生理性脂褐素误为病理性脂褐素。

（五）免疫组织化学

线粒体ATP合成酶C亚单位是CLN2、CLN3、CLN4、CLN5、CLN6和CLN8沉积物中的主要成分，免疫组织化学检查证实这些蛋白的沉积有助于NCL的诊断。

四、临床表现

NCL的发病率为每10万新生儿中出现1.2个患者，不同的国家和地区其发病率不一样，NCL的不同亚型发病频率在不同国家和地区也不尽相同，在芬兰婴儿型较常见，意大利晚期婴儿型常见，而在德国以青少年型居多，在我国明确诊断的患者也是以青少年型居多。本病具有隐性遗传的特点，偶尔在成年型NCL出现显性遗传，但仅有大约20%的患者有家族史，14%的家族可以出现2个患病的儿童，一个家族出现3个和4个患者分别为3.2%和1.17%。

80%NCL患者的首发症状为癫痫、痴呆、失明或者运动障碍。20%的患者出现其他的首发症状，主要集中在青少年型的NCL，如行为异常、精神病、周围神经病、不随意运动和共济失调。出现非典型的临床表现可能是常见亚型的个体变异，如合并多发性周围神经病、关节病和骨硬化病，有时很难区别是NCL的非典型表现还是两个病的巧合。

（一）婴儿型，CLN1

发病年龄在0～2岁，表现为几乎完全的精神和运动功能衰竭，患者出现耐药性癫痫发作和类似于脊髓休克的症状，如：腱反射减低和肌张力低下，无视网膜的累及症状。有的婴儿表现为类似Rett综合征的临床症状，患者表现为智能和语言发育倒退，不伴有癫痫和视网膜变性。

（二）晚期婴儿型NCL及其变异型

1. 经典的晚期婴儿型NCL，CLN2发病年龄在2～4岁半，耐药性癫痫和智力发育倒退为主要表现，而后出现肌强直、共济失调、视力丧失和视神经萎缩，大部分患者在发病后三年半左右卧床不起，在10～15岁死亡。除此之外这个亚型存在最多的变异型。Wisniewski变异型发病年龄在2岁半～3岁半，首发症状是由于小脑和锥体外系病变引起的运动异常，而后出现痴呆、肌阵挛癫痫发作，视力障碍出现在5～6岁。Edathodu变异型的发病年龄在9岁，患者主要表现为精神异常，不伴有癫痫、痴呆、运动异常和视网膜病变。

2. 芬兰变异型NCL，CLN5发病年龄在3～6岁，开始出现注意力不集中和运动的笨拙，而后出现表现为智能发育迟缓、视力丧失、共济失调、肌阵挛和难治性癫痫。

3. 早期青少年型NCL，CLN6即LINC的非芬兰变异型（Lake－Cavanagh病），属于晚期婴儿型的变异型，发病年龄在4～5岁，表现为共济失调，而后出现视力丧失、癫痫发

作和痴呆。非空泡性指纹体出现在血淋巴细胞中类似于青少年型的 NCL。

（三）青少年型，CLN3

临床表现也有明显的差异，典型患者的发病年龄在 4~10 岁，视力丧失和视网膜变性为主要表现，同时伴有癫痫和轻度的精神和智力损害。青少年型 NCL 的变异型首先表现为学习障碍，而后出现进行性的全脑性痴呆，失明、失语，最后在 12~18 岁之间出现不能进食和不能行走。

延迟性青少年型表现为在 10~20 岁出现视力损害，继而出现癫痫和痴呆。患者可以生存到 40 岁，病理改变表现为线样体和指纹样体。过去此型被作为成年型 NCL 进行了报道，但延迟性青少年型的遗传和病理改变特点不同于成年型的 NCL。

（四）成年型，CLN4

发病年龄在 10~40 岁之间，平均发病年龄 30 岁左右，可有显性和隐性家族史。临床以慢性、进行性病程为主，亦有急性发作或迟发性（老年期发病）发病者。主要表现为进行性的痴呆和精神行为异常，肢体无力，咽喉肌麻痹症状、锥体系和锥体外系症状，肌阵挛性癫痫出现在部分患者。Bekovic 在 1988 年根据患者的临床症状把成年型 NCL 分成二个亚型。A 型出现肌阵挛性癫痫或痴呆。B 型出现精神和行为异常，而后出现痴呆和运动障碍。运动障碍包括锥体系和锥体外系运动障碍，一般没有视力减退。也可以存在不典型的临床表现，如伴随出现心脏症状、累及胶质细胞为主的脑白质营养不良。此外个别患者表现为痴呆合并肌萎缩侧索硬化的症状。以精神分裂症起病的 Kufs 病不在少数，这些患者表现出思维混乱、情感淡漠、偏执、幻觉、行为失当、抑郁等，持续很长时间后才出现神经病学表现，详细的神经系统检查显然对疾病的诊断具有提示意义。

（五）进行性癫痫伴智能发育延迟，CLN8

此型是一种出现在芬兰的东北部的 NCL 亚型，也是常染色体隐性遗传性疾病。此病早期正常发育，有非常拖延的病程，发病年龄在 5~10 岁，主要表现为癫痫大发作，而后出现进行性的智能发育延迟。癫痫在青春期以前发作频率增加，而后发作减少，痴呆出现在癫痫发作后 2~5 年，持续到成年部分患者出现构音障碍和行为异常。视力的改变比较轻微或后期出现。患者的寿命比其他 NCL 长。

五、辅 助 检 查

包括视网膜电图、脑电图、CT、MRI、单光子扫描 CT（SPECT）、皮肤活检及血淋巴细胞的超微结构检查。

（一）影像学检查

MRI 检查对于 NCL 没有特异性，但有助于 NCL 的鉴别诊断。NCL 的 MRI 特点包括：①弥漫性脑萎缩，是主要的影像学改变，表现为脑室和脑沟扩大，在 CLN1 和 CLN2 表现比较明显，特别是小脑萎缩。在 CLN3 和 CLN4 一般在早期不明显，在晚期主要表现为大脑和小脑的萎缩；②大脑白质在 T_2 相出现信号轻度增高，主要是深部大脑白质的改变，一般首先出现在侧脑室后角附近的白质，后期出现胼胝体萎缩，脑干和小脑白质无明显改变。改变的程度不如脑白质营养不良明显；③皮层变薄，出现的比较晚，在横断面比较有助于观察；④丘脑在 T_2 相低密度。MRI 的异常改变可以出现在亚临床状态，图象改变随病程的延长而加重，形态改变在前 4 年发展迅速，在病程晚期脑萎缩更加显著。

SPECT显示有广泛的灰质葡萄糖代谢减少或缺乏，这种改变以丘脑和皮层最为明显，并且和病情轻重及病程长短有明显的相关性。

（二）电生理检查

体感、听觉和视觉诱发电位异常以及视网膜电位的改变对于诊断具有较高的提示价值。脑电图除发现患者有癫痫的电生理改变外，在低频光刺激时出现多相高压尖波是一种比较典型的电生理改变，CLN2出现假周期型的癫痫放电，在CLN4可以发现肌阵挛的改变特点。

（三）形态学检查

尸体解剖是诊断此病最经典的可靠方法，超微结构检查发现典型的病理性脂褐素是诊断NCL的金标准，皮肤和血淋巴细胞的电镜检查是目前最常用的确诊此病的手段，早期的脑活检、器官活检目前已经放弃，肌肉活检也较少被应用。应当注意，约15%的患者第一次皮肤活检没有阳性发现，同时结合进行血淋巴细胞检查将有助于提高阳性率。病理性脂色素颗粒主要出现在皮肤汗腺分泌部的上皮细胞，在皮肤平滑肌细胞、血管内皮和Schwann细胞较少见，皮脂腺和大汗腺一般不受累及，上皮细胞和纤维细胞也极少被累及，因此皮肤活检必须取到汗腺的分泌部。成年型NCL脂色素也出现在中枢神经系统以外的躯体细胞内。此外尿沉渣的肾小管上皮细胞检查和尿ATP合成酶的C亚单位检查也有助于晚期婴儿型和青少年型NCL的诊断。

（四）基因检查

基因检查目前已经成为诊断NCL的重要方法，是除形态学检查之外一个可靠的诊断手段。但在晚期婴儿型由于存在许多变异型，个别亚型的基因改变不清楚，我国患者是否存在和西方相同的NCL基因改变还不明确，所以诊断价值还有待进一步提高。

六、诊断和产前诊断

目前诊断此病主要依靠临床表现、病理检查结果和基因检查结果。其中病理检查发现病理性脂褐素颗粒是诊断NCL的金标准。

目前产前诊断NCL也主要依靠电子显微镜和基因技术。通过绒毛膜活检，检查基质血管壁几乎可以100%地诊断婴儿型NCL，在怀孕12周时50%的基质血管壁出现颗粒脂色素，如果检查40个基质血管没有发现脂色素的沉积，基本可以除外婴儿型NCL。电子显微镜检查可以单独应用于晚期婴儿型NCL和其芬兰变异型的产前诊断，曲线体可以在羊膜细胞中发现，胎儿皮肤活检也有利于诊断，晚期婴儿型NCL的芬兰变异型基因检查发现CLN5的基因突变。但对青少年型NCL的电镜检查目前尚无一致的意见，其产前诊断主要依靠基因检查。CNL1、CLN2、CLN3和CLN5目前均可以根据基因的异常来进行产前诊断。

七、治　疗

目前尚无有效治疗，可给予抗癫痫药物等对症处理。以前报导早期采取骨髓移植的方法治疗此病有一定的疗效，基因治疗和神经干细胞移植可能是未来治疗此病的研究方向。

临床病理讨论

病例1

病历摘要 男性，7岁4个月，其母在怀孕3个月时曾患风疹。父母为近亲结婚（同一个曾祖父）。生后两岁前发育正常，但2岁后出现上楼费力、抓物无力、动作缓慢和反应迟钝。2岁半出现注意力不集中，和同龄儿童相比动作发育减慢，讲话能力下降。此后逐渐出现行走不稳，易摔到和疲劳。3岁11个月出现发作性四肢抽动伴意识丧失，每天发作数次，以肌阵挛性发作为主。查体发现四肢肌张力低下，行走步态僵硬。眼底检查未见异常。脑电图显示中央和枕区散在的尖慢波。视觉、听觉和体感诱发电位均出现明显异常。头颅MRI显示轻度的脑萎缩（图22-6A）。血ALT、芳香硫脂酶A和丙酮酸正常。经不同的抗癫痫药物治疗后癫痫发作无明显减少。4岁2个月开始出现视物不清，已经不能独立行走，语言能力明显倒退，仅认识父母，并出现大小便失禁。自6岁开始面无表情，完全不能讲话，不认识人和出现吞咽困难，眼科检查发现双侧视乳头萎缩。7岁时再次入院检查发现患者极度消瘦、视力丧失，四肢肌张力增高，双侧Babinski征阳性。重复MRI检查发现大脑和小脑显著萎缩，丘脑和大脑枕叶皮层T_1相信号下降（图22-6B），脑室周围在T_2相信号加强。7岁4个月患者死亡。家族中其表妹患有双足跟腱挛缩畸形，其他家庭成员无类似发病者。

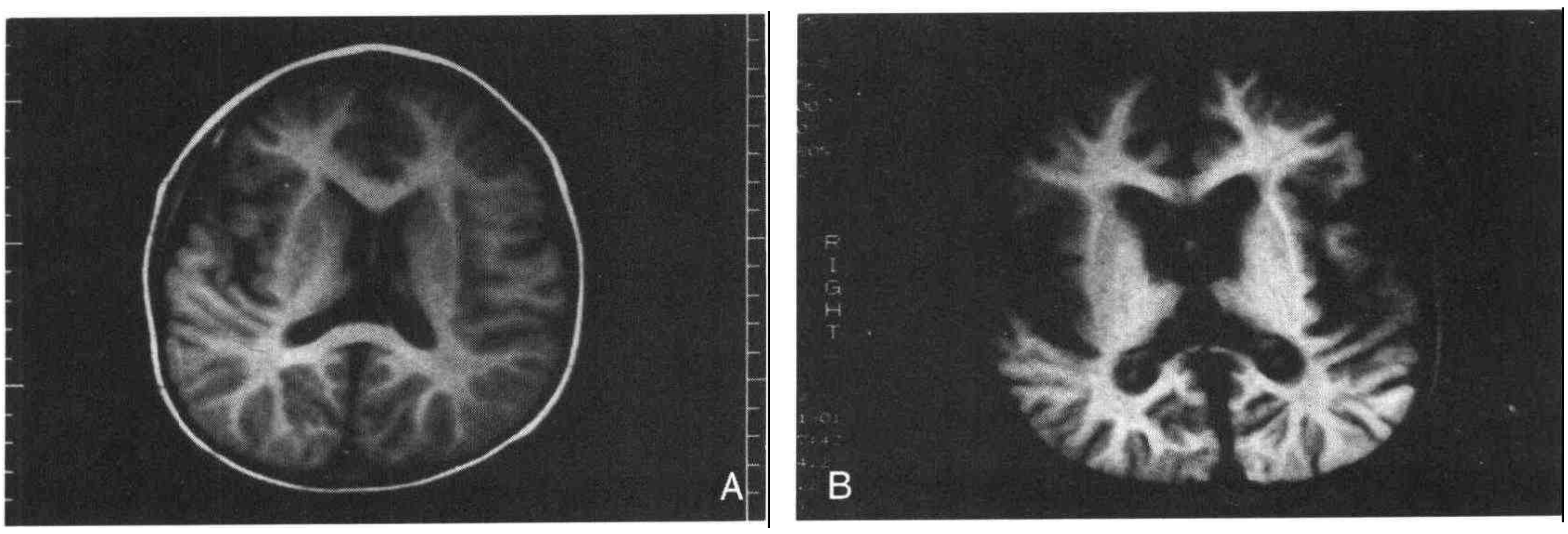


图22-6 NCL磁共振影像 A.MRI显示在4岁时出现轻度的广泛性脑萎缩
B.MRI显示在7岁时出现大脑和小脑显著萎缩，枕叶皮层和白质等密度

病理检查 患者死亡后进行全身解剖。福尔马林固定后脑重850g，大脑冠状切面显示脑沟变宽，脑回变窄，脑皮层变薄，脑回顶部的白质和灰质分界不清，皮层部分区域出现板层样软化，以枕叶最为明显。小脑明显萎缩。组织学检查发现各个脑叶的大脑皮层神经细胞出现严重脱失（图22-7），残存的神经细胞呈气球样肿胀伴随纤维星形胶质细胞增生和单核细胞浸润，导致大脑皮层出现海绵样改变，病变在脑回顶部最明显，以枕叶最显著，双侧的纹状体和丘脑也出现严重的神经细胞脱失，海马的神经细胞病变比较轻微。LFB染色显示在气球样肿胀的神经细胞、增生的胶质细胞和单核细胞内出现大量蓝色的沉积物（图22-8），沉积物在荧光显微镜下具有黄色自发荧光。小脑皮层出现几乎完全的蒲肯野细胞和颗粒细胞脱失，伴随Bergmann细胞显著增生。残存的普肯野细胞的核周体明显肿胀，其内充满颗粒状沉积物，在小脑分子层内出现大量的梭形和球状肿胀的轴突

(图 22-9)。大脑的半卵圆中心和小脑白质在 LFB 染色中出现广泛的髓鞘脱失，Bodian 染色显示轴突减少。中脑、脑桥、延髓和颈部脊髓上段的神经细胞没有明显的减少，但神经细胞明显肿胀，其内充满颗粒状沉积物。对内脏器官进行荧光显微镜检查发现具有黄色自发荧光特点的沉积物也出现在肝脏、胰脏、肾上腺、肠道腺体和心肌细胞内，其中以腺体细胞受累最明显，但这些细胞在 HE 染色中没有发现明显的坏死和变性。免疫组织化学染色证实在气球样改变的神经细胞内以及部分轴突中存在大量的线粒体 ATP 合成酶 C 亚单位的沉积（图 22-10）。

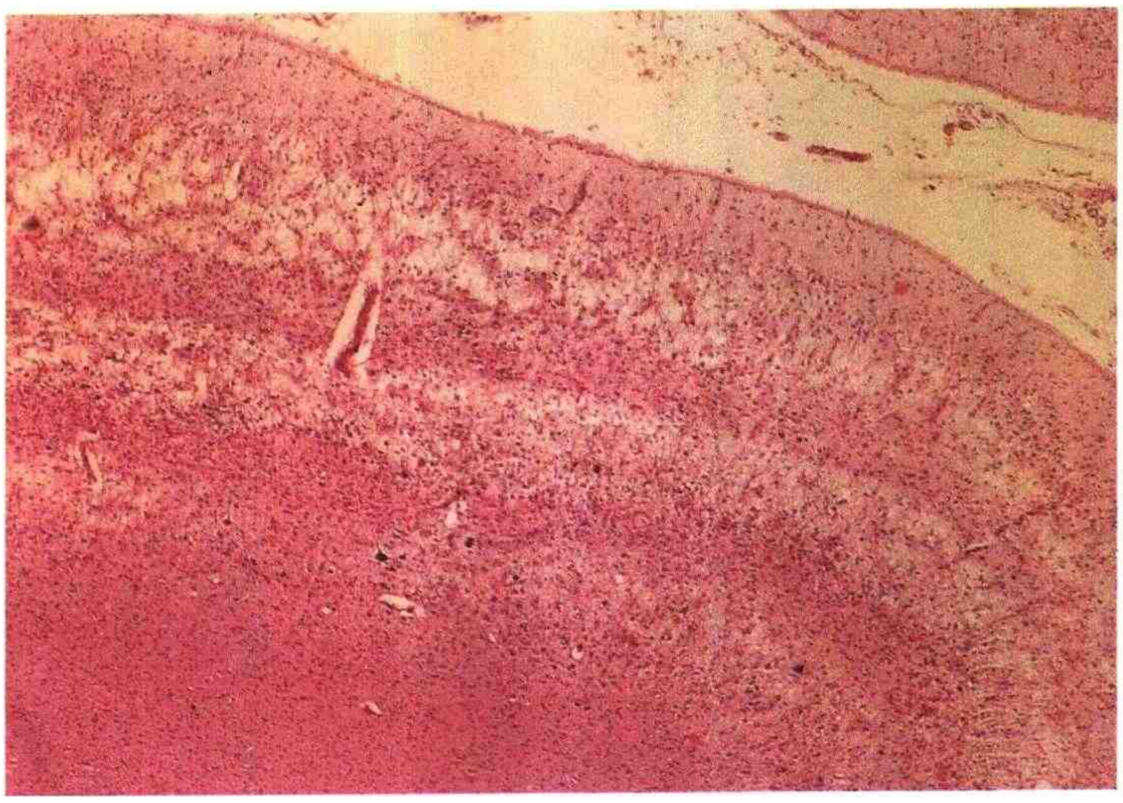


图 22-7　额叶皮层出现海绵样改变伴随神经细胞脱失 HE×100

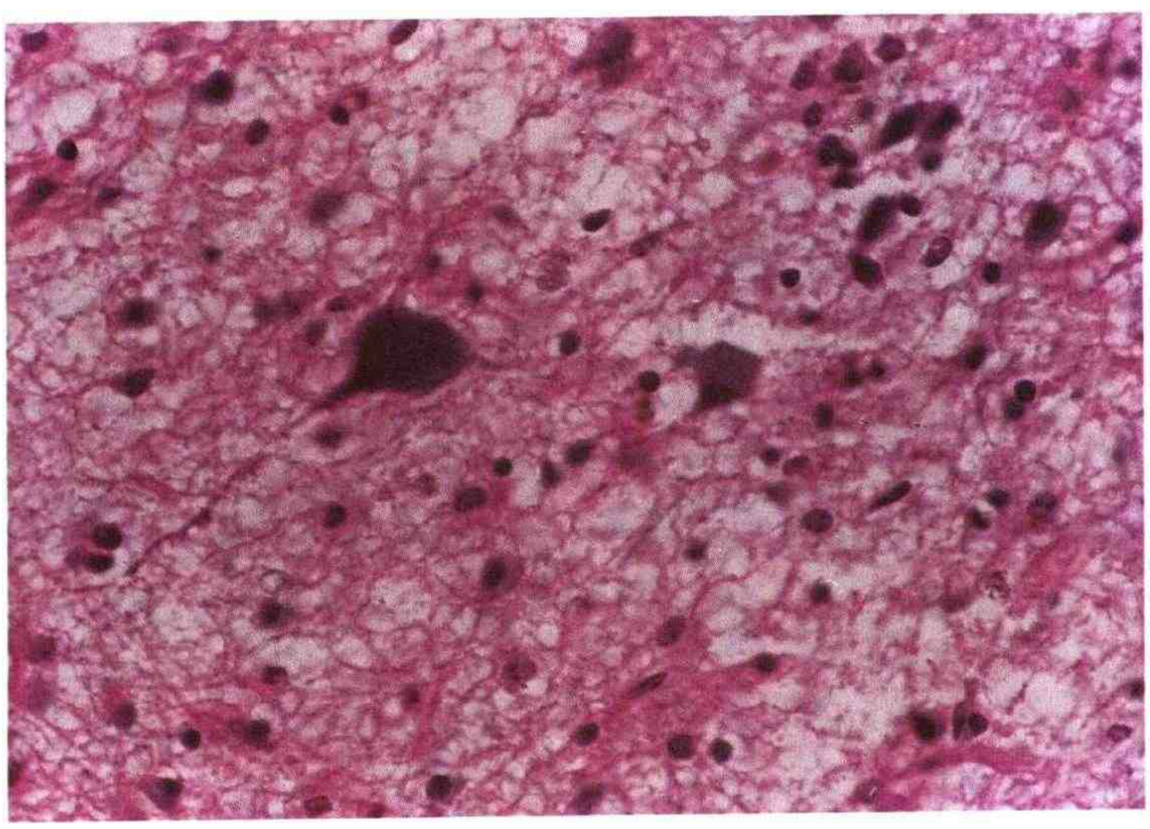


图 22-8　皮层内气球样变的神经细胞 LFB×400



图 22-9　小脑出现显著的颗粒细胞和普肯野细胞脱失，残存的普肯野细胞明显肿胀，在分子层出现巨大轴突 LFB×400



图 22-10　气球样神经细胞内充满线粒体 ATP 合成酶 C 亚单位 ABC×200

超微结构检查发现在神经细胞内具有自发荧光特点的沉积物由大量的曲线体组成（图 22-11），偶尔可见指纹体颗粒。曲线体也出现在胶质细胞、浸润的单核细胞和血管内皮细胞的胞浆内。

讨论　本例患者的发病时间、临床表现及病理改变特点符合晚期婴儿型 NCL，可以诊断为晚期婴儿型 NCL。但临床症状出现的顺序和典型的晚期婴儿型 NCL 存在差异。首发症状为共济失调和智力发育倒退，而后出现癫痫发作和视力减退，这些临床特点和晚期婴儿型 NCL 的 Wisniewski 变异型相似。

当我们怀疑患者为NCL时，应当进行一些必要的辅助检查，确定病变累及的部位以

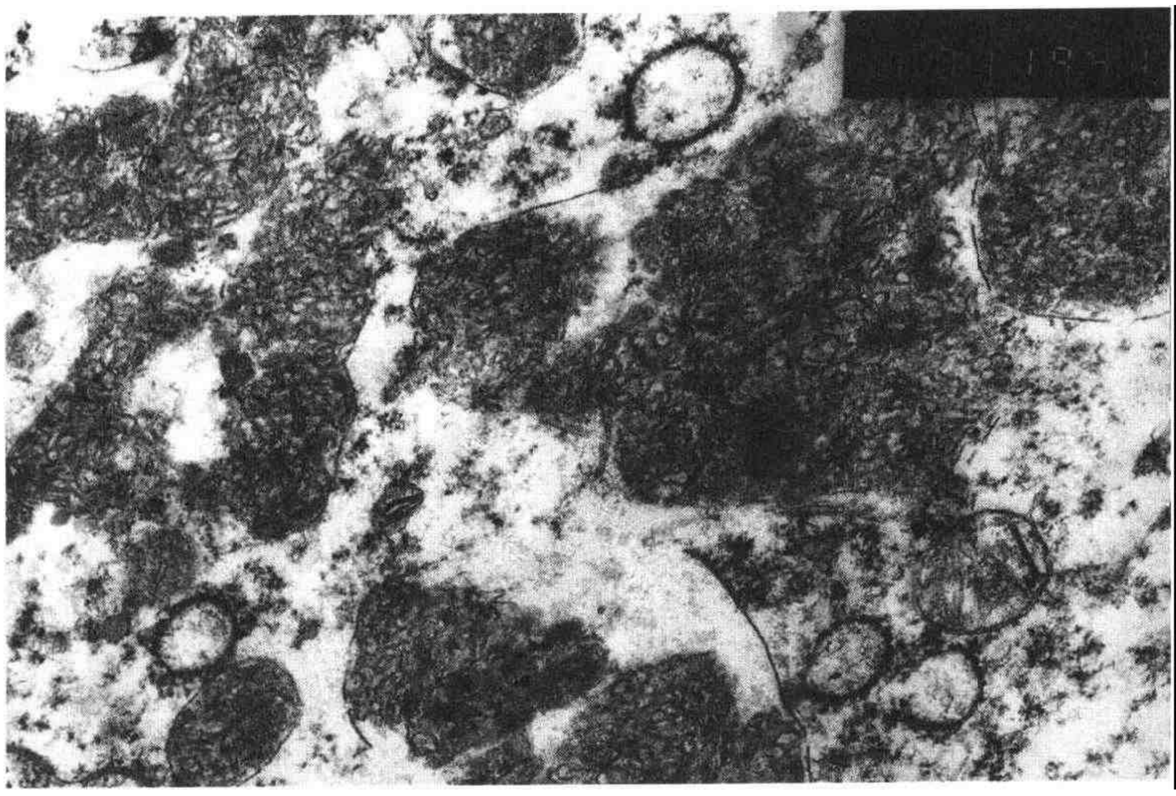


图 22-11 沉积在神经细胞内的曲线体颗粒 EM×20 000

及范围。本例的辅助检查中视觉、听觉和躯体诱发电位以及脑电图结果提示中枢神经系统存在广泛异常。脑电图检查除发现患者有癫痫的电生理改变外，在低频光刺激时患者可以出现典型的多相高压尖波，这些改变也出现在其他类型 NCL 患者，并对 NCL 的诊断提供重要的参考依据。MRI 检查证实患者在 4 岁后开始出现大脑和小脑的萎缩，随着病程的延长图象改变更加明显，在病程晚期出现 T_2 相脑室周围白质密度升高，基底节和大脑皮层信号下降，这些影像学改变特点也和晚期婴儿型 NCL 的 Wisniewski 变异型相一致。虽然类似的影像学改变也出现在其他晚期婴儿型 NCL，但图象改变出现的时间和程度在 NCL 的不同临床亚型存在明显的差异，所以 MRI 检查有助于对晚期婴儿型 NCL 的诊断和病情发展的随访观察，并对与其他神经系统变性病以及线粒体脑病的鉴别诊断可能也有一定的帮助。

病理检查 是目前确诊 NCL 的主要手段，本例患者最终也是在进行了尸体解剖后确诊。本例和晚期婴儿型 NCL 相同之处在于中枢神经系统广泛的灰质病变，严重部位出现海绵样改变，可以看到神经细胞显著脱失伴随残存的神经细胞气球样改变，残存的神经细胞内充满具有自发荧光特点的脂褐素沉积物，免疫组织化学染色证实沉积物为线粒体 ATP 合成酶 C 亚单位，超微结构检查证实沉积物主要由曲线体构成，从而明确诊断。小脑病变最严重，但小脑分子层出现大量的巨大轴突在文献中还没有类似的报道，是否为国内晚期婴儿型 NCL 的一个普遍的病理特点有待其他尸体解剖资料的进一步证实。大脑皮层的神经细胞脱失以枕叶最严重，表现为广泛的海绵样改变，海马、脑干神经核团的神经细胞保存相对完好。典型的病理性脂褐素颗粒也出现在皮肤的不同细胞以及血淋巴细胞内，为早期诊断提供了条件。

病例 2

病历摘要 男性，9 岁 6 个月，3 年半前出现视力下降，2 年半前开始出现发作性四肢抽搐伴随意识丧失，给予抗癫痫治疗后发作性四肢抽搐的次数减少，但逐渐出现计算能力和记忆力下降，学习成绩逐渐下降。当时脑电图显示弥漫性慢波，脑脊液检查常规和生化正常，脑脊液 IgA、IgG 和 IgM 在正常范围，脑脊液柯萨奇病毒阴性。头颅 CT 检查无明

显异常。曾经怀疑为病毒性脑炎，抗病毒治疗无效。症状进行性加重，2年前出现反应迟钝、动作缓慢和四肢不自主抖动，脑电图显示偶见棘慢综合波。1年半前又逐渐出现头晕和行走不稳。查体发现双眼视力0.3~0.4，双眼视网膜锥体细胞变性。脑电图显示额叶、中央和颞叶2~3Hz的棘慢综合波，左侧明显。1年前神经系统检查：智力减退，双眼视力0.01~0.02，视野缩小。四肢感觉正常。双下肢肌力V⁻，腓肠肌萎缩，指鼻不稳，轮替动作差，双侧膝腱反射和跟腱反射亢进，双侧Babinski征阳性。头颅CT检查显示双侧额叶轻度萎缩，头颅MRI检查显示大脑和小脑广泛萎缩，侧脑室旁白质在T_2像信号增高。脑电图显示背景慢化，阵发性全导慢波爆发，额叶和枕叶为主的棘慢综合波。经过静脉注射免疫球蛋白后临床症状出现短暂的明显好转，随后病情继续加重。家族中有早期死亡者，死因不清。

病理检查 对患者左侧上臂进行皮肤活检，皮肤标本在3%戊二醛固定后常规塑料包埋，半薄切片后甲苯胺蓝染色，光镜下确定小汗腺分泌部和导管部的部位，进行定位超薄切片和铅铀双染色，而后进行电镜检查，重点观察汗腺不同部位的细胞，同时观察汗腺周围的小血管、神经末梢和成纤维细胞。

皮肤活检的电镜检查发现小汗腺分泌部的上皮细胞内出现嗜锇性指纹体脂褐素，指纹体脂褐素存在三种表现形式，膜性包裹的指纹体－曲线体空泡复合结构，为常见的表现，进一步放大后指纹体表现为平行排列的板层样结构，包裹着曲线和短条样物质（图22-12）。非空泡化的指纹体样结构，相对少见，没有空泡和颗粒基质（图22-13）。膜性包裹的颗粒基质中间出现指纹体样结构（图22-14），少见表现，指纹体放大后显示为环状或板层样结构。小汗腺导管部的细胞、血管内皮细胞和平滑肌细胞以及神经末梢的许旺细胞内没有发现指纹体样结构。



图22-12 小汗腺分泌部上皮细胞内的空泡化指纹体 EM×60 000

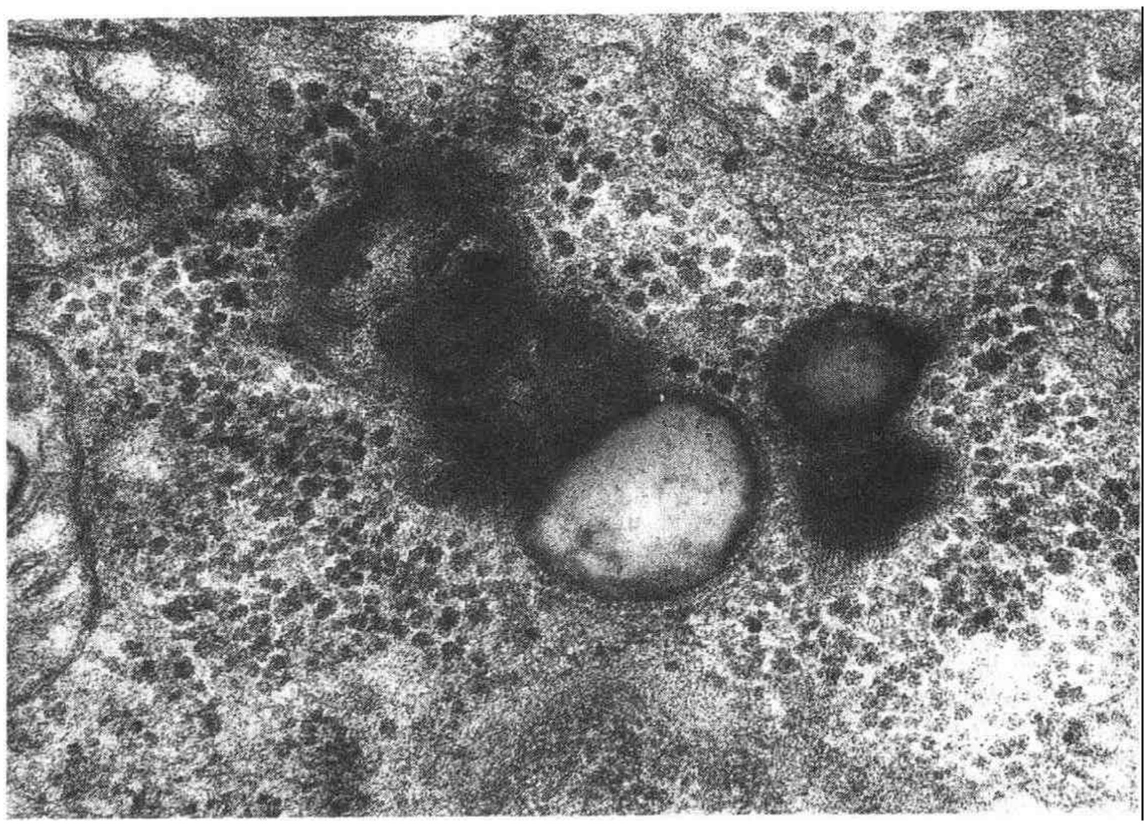


图 22-13　小汗腺分泌部上皮细胞内的非空泡化指纹体 EM×60 000

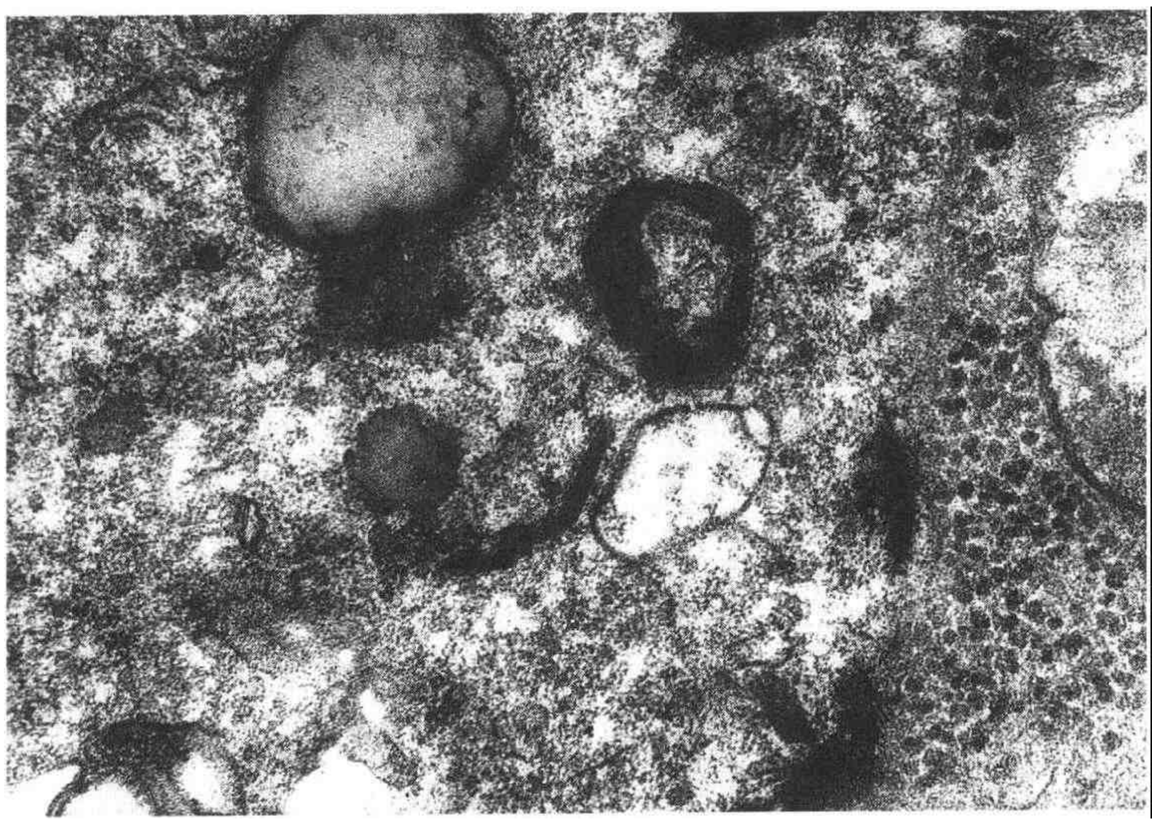


图 22-14　膜性包裹的指纹体及颗粒基质 EM×60 000

讨论　皮肤及其附件在胚胎发育中由不同的胚层而来，这一特性以及取材的便利使其成为对中枢神经系统变性病进行脑外形态学研究的理想部位。溶酶体病和过氧化小体病的异常沉积物可以出现在中枢神经系统外的其他组织细胞内，皮肤电镜检查对于至少 35 种溶酶体蓄积病的诊断是一种快速而有效的检查工具，对这些疾病的诊断提供有益的帮助。在电镜下不同类型 NCL 的脂褐素在电镜下具有各自的特点，这些病理性脂褐素可以出现在患者皮肤的各种细胞内，成为诊断 NCL 不同亚型的形态学依据。本例患儿在小汗腺分泌部的上皮细胞内出现大量典型的指纹体结构，结合患者的发病年龄和临床表现可以诊断青少年型 NCL。显然皮肤活检对早期诊断 NCL 具有重要的应用价值。

既往报道的青少年型 NCL 在皮肤小汗腺、血管内皮细胞、平滑肌细胞、成纤维细胞

和神经末梢的许旺细胞内均可以发现指纹体样脂褐素，阳性结构在皮肤小汗腺上皮细胞出现的频率要高于其他组织细胞，具有细胞选择性，所以青少年型 NCL 患者的皮肤活检取材范围应当包括汗腺在内的皮肤全层，检查部位首选小汗腺分泌部的上皮细胞。

指纹体样脂褐素的出现对青少年型 NCL 是一种最常见的形态学表现。我们发现指纹体样脂褐素至少存在三种表现形态，包括：指纹体－曲线体空泡结构、非空泡化的指纹体结构和指纹体出现在膜性包裹的颗粒基质中间，这些结构也出现在血淋巴细胞内。我们在观察另外几例青少年型 NCL 时发现指纹体的表现形式在不同患者存在很大的差异，有的患者主要出现非空泡化的指纹体结构。所以在采取皮肤活检诊断 NCL 过程中应当注意病理性脂褐素存在不同的表现形式。

（袁 云）

第七节 家族性痉挛性截瘫

家族性痉挛性截瘫（familial spastic paraplegia，FSP）又称遗传性痉挛性截瘫，Strü pell－Lorrain 综合征。临床表现以缓慢进展痉挛性截瘫为主，症状多样的一组遗传性变性疾病。多数学者将其归于遗传性共济失调范畴，约占后者发病总数的 1/4。

一、病因及病理

本病为遗传性疾病，按遗传方式分为：常染色体显性遗传，常染色体隐性遗传，性连锁隐性遗传。其中以常染色体显性遗传多见，性连锁隐性遗传少见，后者迄今仅发现四个家系，为脂蛋白基因突变引起。近年来通过基因连锁分析发现有五个基因位点与本病有关，其中 1 号、14 号、15 号染色体位点与常染色体显性遗传相关，8 号染色体位点与常染色体隐性遗传有关，另有 X 染色体 22 号基因位点。在已报告的 33 个家系中，15 个家系（45%）基因位点在 2 号染色体，2 个家系（6%）在 14 号染色体，1 个家系在 15 号染色体，另外 15 个家系（45%）与以上基因位点无关，表明尚有未证实的基因存在。本病不同基因位点其临床表型不同，但在常染色体显性遗传的患者中，虽然相关基因位点不同，但其临床表现和电生理改变却非常相似，提示不同基因产物可能通过共同的生化过程使神经变性。相反，同一基因位点的患者其临床表型可以不同，提示同一基因可能发生变异。

对本病的病理研究主要见于常染色体显性遗传的单纯型。其主要的病理改变为最长的上行和下行的神经传导束轴突变性，包括支配下肢的皮质脊髓束、薄束、少量楔束、脊髓小脑束。变性轴突的神经细胞仍然保留，脊髓前角细胞可有少量缺失。后根神经节及后根、周围神经正常，无脱髓鞘性改变。

二、临 床 表 现

本病多数 10 岁后发病，以 20～40 岁多见。有人按发病年龄分为：早发型（<35 岁），晚发型（>35 岁）。按临床表现分为：单纯型、复杂型。

1. 单纯型 多为常染色体显性遗传，患者经过正常妊娠、分娩、早期儿童发育后，逐渐出现双下肢僵硬、步态蹒跚、剪刀步态、易跌倒。检查发现脑神经、上肢正常，双下肢肌张力增高，肌力减退，腱反射亢进，弓形足，锥体束病理征阳性，下肢远端深感觉减

退。偶有膝以下痛觉减退及轻度肌萎缩。晚期可出现括约肌功能障碍，如排尿急迫，尿失禁等。

2. 复杂型 在痉挛性截瘫的基础上可能伴有以下表现：视神经萎缩、眼球震颤、视网膜变性、癫痫、精神发育障碍、智能低下、不自主发笑、构音不清、小脑性共济失调、皮肤鱼鳞癣，锥体外系症状，如动作减少、慌张步态等。

辅助检查：本病血、尿、便、脑脊液常规化验均正常，CT 与 MRI 可能有脊髓变细、萎缩。由于脊髓后索损害，下肢皮层体感诱电位异常，潜伏期延长，波幅降低，提示神经传导速度减慢。

三、诊断及鉴别诊断

诊断本病主要依据，附性遗传家族史，缓慢进展的双下肢痉挛性截瘫，以及可能伴有的其他神经症状体征。应注意与多系统萎缩、运动神经元病、脊髓小脑性共济失调、亚急性联合变性、脊髓压迫症等鉴别。

四、治疗及预后

迄今为止对本病尚无有效的预防和治疗方法，也无延缓其发展进程的方法。用于治疗其他原因引起的慢性截瘫的方法可以试用。由于无有效治疗方法病情缓慢进展，最终卧床不起，因合并其他疾病而死亡。

（王凤焰）

第八节 Friedreich 共济失调

Friedreich 共济失调（FRDA）为最常见的遗传性共济失调。属常染色体隐性遗传。起病多始于儿童或少年时期，男性多见。其特征性的临床表现为脊髓型共济失调，并伴视神经萎缩、心肌肥大及脊柱侧弯等症状。

一、病因和发病机制

本病分子遗传学研究，基因定位于 9q13 - 21.1。95%以上的患者为三核苷酸 GAA 重复扩展突变致病。基因核编码蛋白质 frataxin 位于线粒体内膜。患者的基因表达有高度组织特异性。在中枢神经系统的位置以脊髓最高，小脑较低。另在心、肝、骨骼肌及胰腺即 FRDA 易受损的位置表达均最高。正常线粒体内含有铁（Fe）和氢氧羟基自由基（OH·），但细胞内 Fe 流入及流出线粒体及线粒体内 OH·含量均保持在低水平。frataxin 对 Fe 自线粒体流出起着直接的作用，同时通过降低线粒体中间蛋白肽酶（MIP）活性对 Fe 流入线粒体间接的起着限制作用。FRDA 患者由于 frataxin 缺乏，使 Fe 自线粒体流出受到抑制，又由于 MIP 过度激活，使线粒体对 Fe 摄取增加，从而引起线粒体内 Fe 超载。Fe 做为反应的催化剂产生过量的 OH· 。OH·为毒性较强的自由基，可以破坏细胞内 DNA 及膜脂质，最终导致细胞死亡（图 22-15）。

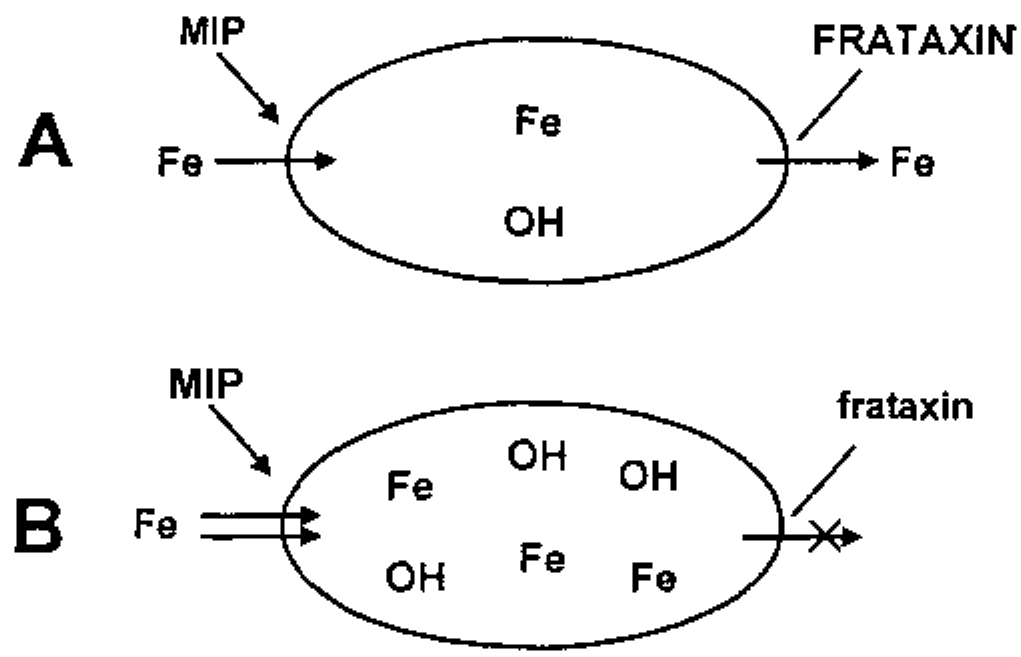


图 22-15 FRDA 发病机制图解　A. 正常状态下，线粒体内 Fe 流入及流出受 FRATAXIN 及 MIP 作用，Fe 及 OH 保持在低水平；B.FRDA 患者，由于 frataxin 缺失及 MIP 过度激活，引起线粒体内 Fe 超载及 OH 产生过多，导致细胞损害及死亡（摘自 Delatycki MB，等．2000）

二、病　理

病变主要在脊髓。大体观察可见脊髓变细小。脊髓后根节内细胞皱缩及数目减少，后根内大纤维消失。病变始自外周属逆死性（dying back）过程，且以最长最大的纤维受累为主。后柱神经纤维髓鞘脱失，薄束较楔束受损为重。锥体束变性脱失，Clarke 柱受累明显。病变区域胶质细胞增生。小脑保持完好，但齿状核及普肯野细胞也可轻度变性脱失。半数患者视束纤维减少，严重者外膝状体内细胞脱失。心肌肥大可有心包膜黏连及心肌炎性浸润。有报道心肌内铁质沉积。

三、临床表现

始以双下肢进行性行走困难，渐呈痉挛性共济失调步态。稍晚出现上肢动作不协调，但程度较下肢轻。书写字迹逐渐不整齐。眼球震颤几皆可见，为水平性、垂直性或旋转性。位置觉及振动觉减退或消失，双下肢无力明显，肌张力降低，典型者膝、跟腱反射消失。闭目难立征阳性。晚期患者不能行走，语言不流利或缓慢，双侧锥体束征阳性。部分患者肢体肌肉萎缩，周围型痛、温觉障碍。视神经萎缩、色素性视网膜炎、脊柱侧弯、脊柱侧弯、心脏肥大及 Friedreich 足均较常见。后者足背高起，足底穹窿高度凹陷，跗趾极度伸直，其余诸趾屈曲，这是由于足部肌肉发生上、下运动神经元损害后，长期负重引起的弓形足。国内曾有学者对其形成原因做过详尽叙述（冯应琨　1953）。极少数患者出现听力减退及小便失禁或储留。

患者家族中常可发现仅有弓形足、眼球震颤或轻度共济失调的不典型成员。

电生理检测　感觉神经传导速度显著减慢。脊髓体感诱发电位消失，但早期可正常或轻度减低。视觉诱发电位波幅降低。运动神经传导速度减慢。心电图显示心室肥大。

神经影像学检查　脊髓 MRI 常示颈段脊髓萎缩。脑 CT 或 MRI 正常或仅有轻度小脑萎

缩。

四、诊断及鉴别诊断

根据患者自儿童或少年时期缓慢起病，表现为共济失调，深感觉明显障碍，眼球震颤，下肢腱反射消失，巴氏征阳性，弓形足及视神经萎缩等症状即应考虑本病。如有家族遗传史更有助确诊。

下列几种疾病，常须注意鉴别：①Marie 遗传性小脑性共济失调，属脊髓小脑性共济失调。多在成人发病，缓慢进展，出现痉挛性共济失调性步态，静止性震颤，腱反射亢进或降低。深感觉可受损，但不严重。浅感觉无障碍，多无眼球震颤。本病主要累及小脑普肯野细胞、齿状核、下橄榄核、脑桥核、锥体束及后柱等部位。病理改变主要为神经细胞变性、髓鞘脱失及轻度胶质增生；②肌阵挛性小脑协同不能（dyssynergia cerebellaris myoclonica）又称 Ramsay Hant 综合征（RHS），多在少年时期发病，缓慢进展。主要临床表现为肌阵挛及共济失调。由于本病病因呈异质性，可见于线粒体脑肌病，为该病的一种类型称肌阵挛性癫痫伴不整红边纤维（MERRF）。当确切的病因难以明确时，做为临床综合征可以采用本病名称；③共济失调毛细血管扩张症（ataxia telangiectasia），多在儿童时期发病，呈进行性小脑性共济失调。首先在球结膜暴露部位出现毛细血管扩张，并逐渐扩展至眼睑 、鼻、耳等部位，皮肤粗糙，皮下脂肪减少，头发变黄或易脱落，发育迟滞，身材矮小，且易患上呼吸道及肺部感染。血清甲胎蛋白升高，IgA 及 IgG 降低及 IgM 升高。脑 MRI 示小脑萎缩，并有家族遗传史。

五、治疗及预后

本病目前尚无满意的治疗方法。轻型患者可采用训练或医疗体育，纠正共济失调，可能有一定的效果。肌张力增高者可服用盐酸乙哌立松。少数患者弓形足可以考虑手术矫正。本病进展缓慢，偶尔症状自行停止数年之久。一般病程可达 20～30 年，但常死于肺部感染等疾病。

（李大年）

第九节 Machado－Joseph 病

Machado－Joseph 病（Machado－Joseph disease，MJD）是以初发两位患者的姓（Antone Joseph 及 Machado）命名的，同时又因本病集中于 Azores 群岛，故又称 Azorean 病，属显性遗传性脊髓小脑性共济失调中的一种类型（Ⅲ型，SCA3），是以小脑性共济失调、锥体束征、肌张力异常及强直等锥体外系综合征、四肢肌萎缩和感觉障碍、眼外肌瘫痪和眼球震颤等为特征的常染色体显性遗传性神经系统变性疾病。以往认为是葡萄牙血缘的遗传性疾病，近几年在黑种及黄种人家族中也发现有此病存在。

一、病因及发病机制

已有的研究结果显示，Machado－Joseph 病基因（MJD1）定位于染色体 14q32.1 区，该基因第 3 外显子靠近 3′端的一段是不稳定 CAG 重复序列（C：胞嘧啶；A：腺嘌呤；G：

鸟嘌呤），编码MJD1基因产物ataxin－3，即多聚谷氨酰胺链，ataxin－3的正常功能尚不清楚，其发生扩展突变导致Machado－Joseph病，其CAG拷贝数是60～84（正常CAG拷贝数是14～47），其编码的多聚谷氨酰胺链可能是本病发病的蛋白质基础，对神经系统有毒性作用。有研究表明突变的ataxin－3可整合进入培养的细胞及MJD患者脑受损区域神经元形成神经元核内包涵体（neuronal intranuclear inclusions，NIIs），并可引起转染细胞死亡。

MJD是CAG重复序列引起的至少8种神经变性疾病（Huntington病、SCA1等）之一，CAG重复数与病理改变严重性成正相关是Machado－Joseph病的重要特点，但NII形成与神经元变性之间的关系尚不清楚。

Wang等的研究发现ataxin－3与两个人类酵母DNA修复蛋白的同系物RAD23、HHR23A及HHR23B有相互作用，且ataxin－3与HHR23蛋白N－端的泛素样区域相互作用，后者对核苷酸切除修复极其重要，另外，HHR23A通过与ataxin－3相互作用补充进入由突变的ataxin－3形成的核内包涵体。结果提示这种交互反应与ataxin－3的正常功能有关，MJD中可能存在HHR23功能异常蛋白。

Isica等和Yasuhiro等比较了Machado－Joseph病患者6～12种组织的CAG重复序列发现不同组织的CAG重复数目存在差别，即Machado－Joseph病患者存在体细胞镶嵌现象（somatic mosaicism，SM），但未发现病变的选择性与SM有关。1998年Cancel等的报道则认为Machado－Joseph病患者也有可能不存在SM。

Lima等认为高度重复的CAG单倍型与起病年龄早有关。

Van Alfen等报告了一荷兰家族2代4人发病，其CAG重复序列数目为53～54，除最年轻的一例外均表现为伴肌纤维不自主收缩的不安腿综合征和感觉运动性轴突性多神经病。作者认为其CAG重复数目与发病机制有关，且与其不安腿综合征及周围神经损害有关。

周永兴分析了来自4个家系的15例患者和18名健康人的基因编码区3′端的CAG（cytosine adenine guanine）重复序列，发现所有15例患者均存在CAG重复扩展，其重复数目为72～86，与正常人（14～40）相比差异有显著意义。另外，发现发病年龄与CAG重复数目呈明显的负相关。临床症状与CAG重复数目无明显相关性。进一步分析家系各代CAG重复数目时，发现CAG重复数目存在代间不稳定性，这种不稳定性是临床遗传早现现象的分子遗传基础。邵自强等研究和比较4例中国人Machado－Joseph病患者体内30多种组织的CAG重复数目，结果提示Machado－Joseph病患者各种组织的CAG重复扩展无差别，但CAG重复序列和其编码的多聚谷氨酰胺链在病变神经元和其他正常组织细胞中所起的作用不同；组织细胞对CAG重复序列和其表达产物多聚谷氨酰胺链致病作用的易患性可能在Machado－Joseph病病变中起重要作用。

二、病　理

病理上中枢及周围神经均有广泛损害，高度选择性侵犯黑质和苍白球内侧、脑干和脊髓的运动神经元和小脑齿状核。表现为黑质、齿状核、脑桥、脑干脑神经核、Clerke柱及前角细胞的变性，轻度胶质细胞增生，少数可影响大脑皮层、丘脑、网状结构、下橄榄核及自主神经中枢等。

病理的另一个特点是受累部位神经元有核内包涵体。尽管核内包涵体的细胞毒性还有

争议，但神经元核内包涵体已成为 CAG 重复序列疾病的神经病理特点，涉及神经系统多种部位，这种弥漫性核病理标志可出现在 MJD、Huntington 病、脊髓及球部肌肉萎缩等，提示这种核病理可能是一种特征性改变，在 CAG 重复序列疾病中的许多神经元的核功能上发挥某种影响。

Yamada 等用免疫组化方法证明，多聚谷氨酰胺扩展延伸及大量累积为神经细胞核内包涵体，这些细胞核异常累及中枢和周围神经系统广泛区域的许多神经元，包括以前常规病理认为不受累及的大脑皮层、丘脑及自主神经中枢等区域，这些通过多聚谷氨酰胺免疫组化方法证明的新的受累部位可能与最近临床和神经放射学提出的皮层功能紊乱和自主神经功能异常有关。

Fujigasaki 等研究证明在两种不同的情况下，ataxin - 3 补充进入核内，参与核内包涵体形成的过程。在正常脑中，原始型 ataxin - 3 存在于泛素阳性核内包涵体 - Marinesco 体中，提示 ataxin - 3 补充进入核内包涵体，甚至进入缺乏病理扩展的多聚谷氨酰胺链的神经细胞核内。在 MJD 脑中，用抗 ataxin - 3 抗体、抗泛素抗体及单克隆抗体 IC2 等免疫组化分析识别扩展的多聚谷氨酰胺链，结果显示不同抗体识别的 NIIs 数量及直径均不同。在用双精度的萤光免疫检验法的免疫印迹法也证实了在同一包涵体内的这些结果。这些结果提示扩展的 ataxin - 3 形成一个中心，而原始型的 ataxin - 3 进入核内包绕该中心部分，再被泛素/ATP 依赖途径活化。在这两种情况下，ataxin - 3 均可补充进入核内并形成核内包涵体，提示 ataxin - 3 可在作用于神经细胞的某种应激因素如老化及多聚谷氨酰胺链的神经毒性作用下易位进入核内。

Coutinho 报告一家系病理表现除常见的病变部位外，尚有感觉中枢、中间内侧柱和薄束核、楔束核的变性。

三、临床表现

主要临床特征为以小脑性共济失调及不同程度的锥体束征、锥体外系征或周围性肌萎缩为特征。

临床上初始症状多为共济失调步态，早期表现还有软腭无力、构音障碍、垂直性或水平性眼球震颤及眼睑睁开困难、眼球上视困难。晚期有凸眼，面部尤其眼、口周围及舌肌纤维震颤及萎缩、眼睑挛缩，部分病者有面部或软腭肌阵挛和第Ⅴ、Ⅶ、Ⅸ～Ⅻ脑神经支配肌受累，肌强直、痉挛及病理征阳性等锥体束征，运动过缓及肌张力不全、手足徐动等锥体外系体征和四肢肌束震颤及末端肌萎缩等，也可有下肢震动觉减退。

该症眼运动障碍颇具特点。大多数病例多具有眼外肌瘫痪、冲动性眼球运动障碍等眼球运动异常，水平或垂直眼震，也可有突眼、复视、视神经萎缩、色素性视网膜变性等眼症。Shimizu 分析了日本 1 个 MJD 家系 12 例现症者眼动异常的表现，12 例均有上视麻痹、水平注视眼震、会聚障碍，多数有快速扫掠障碍、追随眼动作障碍、眼睑睁开困难，少数表现突眼、视动障碍、方波形急跳（square wave jerk）等。瞳孔形状及光反应均正常。作者结合此家系的一例尸检病理所见：脊小脑束变性，Clarke 柱、前角、齿状核和黑质致密部神经元脱失。动眼神经核神经元显著脱失，Edinger - Westphal 核相对保存，滑车神经核轻度受累，展神经核相对完好，前庭神经核神经元减少。中脑背部，包括上丘、顶盖前区及后联合神经元减少，脱髓鞘，胶质增生，内侧纵束变性。认为尸解病例动眼神经核脱

失，而 Edinger - Westphal 核相对保存，为特征性病理发现。顶盖前区及后联合神经元减少、脱髓鞘，可解释垂直注视麻痹而对光反应正常。此家系中某些患者缺乏 Doll 眼征，前庭反射缺乏，进一步支持垂直注视麻痹为核性损害，此与 OPCA 患者上视麻痹少见，而瞳孔异常多见有所不同。眼肌瘫痪，垂直方向比水平性多见，可由动眼神经核及中脑背部神经元缺失、脱鞘，而展核相对完好得到解释，此为异于 OPCA 的又一特点。水平注视眼震，MJD 多见，而 OPCA 少见，由前庭核、内侧纵束及展核的病理所见可以解释。眼球突出曾认为系眼睑退缩之故，为 MJD 的显著特点，尽管核性眼肌瘫痪、后联合损害也可出现此症，但此尸检例却未出现突眼。眼睑睁开困难，为肌张力异常的一部分，可能系基底节病损所致。方波形急跳、眼阵挛、视动反应障碍，为脑干和/或小脑损害的结果。上丘、黑质及动眼核损害，可出现扫视障碍。追随障碍，系小脑、脑干、基底节等多处损害的结果，无多大定位意义。

Schols 等报道 45%患者有不安腿综合征，而其他常染色体显性遗传性小脑性共济失调患者罕见。不安腿综合征是 MJD 患者睡眠障碍的常见的但并非惟一原因。MJD 患者睡眠障碍与年龄大、长期持续疾病及脑干受累有关。临床上，有多神经病的患者更常见不安腿综合征。作者认为不安腿综合征是 MJD 患者睡眠障碍的一个常见且可治疗的原因，MJD 基因中扩展的 CAG 重复序列是引起不安腿综合征的分子因素。

约 1/3 患者有脊柱侧凸、弓型足、杵状指等骨畸形症状。

不同发病年龄者临床表现略有不同。Coutinho 根据临床表现将本病分为 3 型：Ⅰ型占 15%，发病年龄较早，20～30 岁发病，具有锥体束征、锥体外系损害征、进行性眼外肌麻痹，可有面肌、舌肌肌束颤动及轻度小脑功能缺陷等体征。进展最快，多在 45 岁左右死亡；Ⅱ型又称 Joseph 病，占 38%，30～50 岁发病，以小脑功能障碍及锥体束征为特征，伴或不伴眼外肌瘫痪，无锥体外系征，症状较轻，死亡年龄 60 岁左右。Ⅲ型又称 Machado 病，占 47%，发病年龄较迟，50～60 岁或 60 岁以后起病，以小脑功能障碍及运动神经多发性神经病（对称性四肢末端肌萎缩）为主，伴或不伴眼外肌瘫痪及锥体束征，进展缓慢，预后良好。并非所有患者均能符合以上 3 型，另有部分病例却为上述 3 型的混合型。

Jardim 等观察 62 例 MJD 患者，发现Ⅰ型 MJD 与核性眼肌麻痹呈正相关；Ⅲ型 MJD 与核上性眼肌麻痹呈正相关。平均 CAG 长度长者与锥体束征及肌张力障碍有关。

Maruyama 等对来自 84 个家系的 108 名患者的研究发现，CAG 重复长度短及起病晚的患者更常有本体感觉缺陷，反射、音调及本体感觉异常的发生与病程无关，而与 CAG 重复长度有关。作者根据 CAG 重复长度及临床的研究提出新的分类方法：A 型（青少年型）：反射亢进及肌张力障碍，无本体感觉缺陷；C 型（成年型）：反射减弱及本体感觉缺陷，无肌张力障碍；B 型（中间型）：混合型，介于以上二者之间。

本病尽管病理改变相似，但其临床表现多样，且尸检结果与临床表现不尽吻合，这可能是许多受累系统间相互影响的缘故。

颅脑 MRI 可有脑干及小脑萎缩，T_2 像可有苍白球、黑质、红核、齿状核和壳核区低信号。Murata 等研究 31 例基因诊断为 MJD 的患者、20 例散发性橄榄脑桥小脑萎缩患者及 26 例对照的 MRI 特点，发现 MJD 患者 MRI 示小脑上脚宽度明显缩小，额、颞叶萎缩，苍白球横径缩小，脑桥前后径及横径缩小，且与小脑中脚的宽度有关；小脑上脚与齿状核及红核的直径有关。对照组及散发性橄榄脑桥小脑萎缩患者无此现象。在 T_2 加权像示 MJD

患者脑桥横行纤维有45.2%为高信号，而散发性橄榄脑桥小脑萎缩患者均为高信号，对照组无高信号。结果示MJD患者MRI特征为小脑传出及传入均受影响，额颞叶及苍白球萎缩。

周围血淋巴细胞、羊水、绒膜绒毛等的多聚酶链反应（PCR）检测示MJD基因的CAG重复序列扩展数日。

四、诊断和鉴别诊断

诊断标准：①常染色体显性遗传；②主要神经系统表现包括小脑性共济失调伴锥体束征（Ⅱ型），伴有各种程度的肌张力不全-僵直等锥体外系征（Ⅰ型），或周围性肌萎缩及感觉障碍（Ⅲ型）；③次要的但更特异性的体征，如进行性眼外肌麻痹、面肌与舌肌束颤及突眼，这些体征虽非必需具备，但有助于对先证者家族成员进行体检，有助于对患者的早期诊断。

PCR检测有助诊断。Hsieh等应用PCR检测MJD基因的CAG重复序列扩展数目，认为无假阳性或假阴性结果，是一种简便、可靠、价格适中的诊断方法，可用于患者、症状前及出生前的诊断。

OPCA可有类似于MJD的眼症表现。Shimizu将SDS眼运动障碍与27例OPCA作了比较，发现会聚不能、水平眼震、垂直性注视受限、温反应眼颤视觉抑制缺乏，OPCA出现率极低，差别有统计学意义。而眼睑睁开困难、突眼和眼球不自主运动为MJD所特有。因此，眼动各亚成分的分析，对MJD与OPCA的鉴别是有益的。

本病可出现典型帕金森病表现，也可对左旋多巴有效，但同时有包括锥体束及小脑征，周围神经病及/或前角细胞在内的功能障碍可资鉴别。

五、治疗及预后

本病无特效治疗。有报告抗胆碱药可使症状减轻。Sakai报告1例本病患者，脑脊液中HVA及5-HIAA浓度下降，建议试用5-HT制剂治疗，有待进一步研究。

分型不同，预后亦不同。年轻起病的，伴发肌束颤动的病者极易与运动神经元疾病相混淆，预后差，极少活过45岁；Ⅱ型患者多在60岁死亡；Ⅲ型患者预后最好。

（刘爱芬）

临床病例讨论

病历摘要 一家系2代8例非葡萄牙血缘的MJD患者。例1先证者Ⅲ7，男，29岁。25岁出现行走不稳，醉酒状，渐加重，2年后双上肢持物不稳，讲话缓慢，双下肢屈曲困难，饮水呛咳，行走不能，于1995年2月6日入院。内科查体无异常；神经系统查体：双眼球稍凸，上视困难，双眼外展露白3mm，2级水平及垂直眼震，软腭动度差，咽反射迟钝，舌肌萎缩伴纤颤，下颌反射亢进，双侧共济运动明显笨拙，Romberg试验（+），四肢远端对称性浅感觉减退，双侧Babinski征（+）。无自主神经功能障碍。脑脊液检查正常。EEG示弥漫性低波幅β波及不规则的6~7次/s 20~30μv θ波为背景，无α节律。颅脑MRI示脑干及小脑体积明显缩小，双侧小脑半球脑沟明显增宽加深，环池明显增宽，T_2像见苍白球、黑质、红核、齿状核及壳核区低信号。例2先证者长兄（Ⅲ4），44岁。42

岁发病，临床表现及MRI图像与先证者相似，但有四肢对称性肌萎缩，远端著，可见肌束震颤。例3先证者堂兄（Ⅲ9），40岁。自觉健康。检查发现讲话慢，动作迟缓，双侧水平眼震，舌肌纤颤，双侧腱反射活跃，指鼻试验及跟膝胫试验欠准确，四肢远端痛觉减退。MRI示脑干、小脑萎缩。例4～8先证者之父（Ⅱ2）、伯父（Ⅱ1），分别于45、40岁起病，58、52岁死亡。临床表现为进行性走路不稳，四肢变细，吞咽困难。先证者之姑（Ⅱ3）44岁起进行性行走障碍，双下肢感觉障碍，渐吞咽困难，行走不能，60岁病故。先证者两位堂兄（Ⅲ1、Ⅲ2），分别28、25岁起病，渐步态不稳，言语不清，眼球突出，双下肢震颤。均意外死亡。

讨论 本家系呈常染色体显性遗传，存活3例临床表现属脊髓小脑变性且符合MJD特点，但遗憾的是无基因及病理诊断。本病临床表现多样，同一家系临床表现、临床分型也不一样，容易误诊，须加以注意。

（王 磊 崔元孝 迟兆富 刘爱芬）

第十节 肌阵挛性小脑协调障碍

肌阵挛性小脑协调障碍（dyssynergia cerebellaris myoclonica）系由Ramsay Hunt（1921）最早描述，故又称Ramsay Hunt综合征（RHS）。但在以后应用RHS报道的诸多病例，其临床、病理及病因等却很不一致，故马赛协作组（1990）曾提出不宜采用这一名称，并根据以往报道患者的临床表现分为两类：①进行性肌阵挛性癫痫（progressive myoclonic epilepsy，PME）：表现为肌阵挛伴癫痫性抽搐，进行性加重，特别是出现共济失调和痴呆；②进行性肌阵挛性共济失调（progressive myoclonic ataxia，PMA）：是以肌阵挛、进行性小脑性共济失调、偶有或无癫痫发作及认知障碍的一组临床综合征。但也指出在这两类综合征之间的临床症状仍有部分重叠（图22-16）。

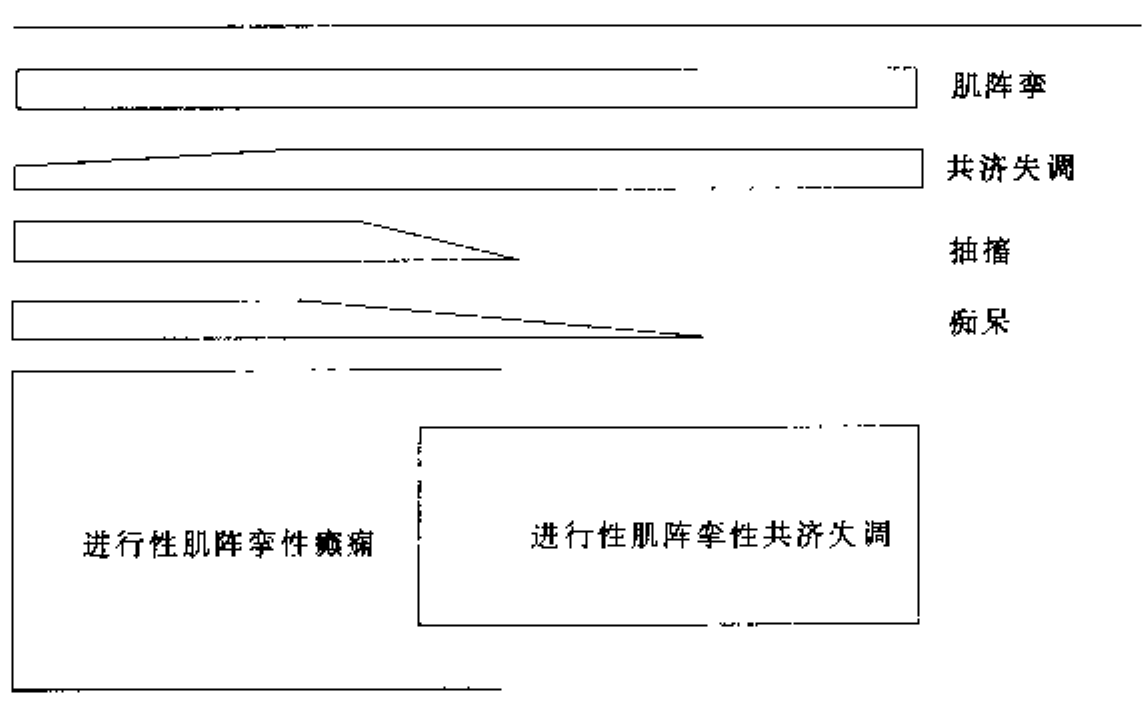


图22-16 进行性肌阵挛性癫痫与进行性肌阵挛性共济失调之间临床表现的关系。以往著者曾用“Ramsay Hunt综合征”描述这两类患者（仿马赛协作组，1990）

一、病因及发病机制

本症为常染色体隐性遗传，根据其基因传递形式分类于脊髓小脑型遗传性共济失调，其病因不明。若根据马赛协作组在回顾文献的基础上将本症分为 PME 和 PMA，则前者半数以上实为线粒体脑肌病、Lafora 体病、神经元蜡样质脂褐质沉积症或唾液酸酶沉积等症，另有少数患者仍属 Unverricht - Lundborg 型 PME。至于 PMA 患者则确切的病因尚未明确（Marseille consensus group　1990）。肌阵挛和共济失调的发生多认为小脑齿状核及其传出系统障碍为其病理生理基础。有学者认为小脑核团是通过丘脑腹外侧核与皮质联系来调节运动的。当齿状核受损后，感觉传入运动皮质兴奋的时程缩短而诱发肌阵挛（Kunesch E 等　1991）。

二、病　　理

主要病变为小脑齿状核变性萎缩。而小脑皮质、橄榄小脑系统及脑桥小脑系统保持完好。另有报道变性累及下橄榄核（Kobayashi 等　1994）。此外，红核及脊髓后索可能受累。

三、临 床 表 现

多在儿童及成人早期起病。始以动作性肌阵挛，为短暂、突发的粗大肌肉抽动。肌阵挛局限在一组或多组肌群，并对声、光及情绪刺激很敏感。运动时抽动加重，但不伴意识障碍。偶有强直阵挛性全身癫痫抽搐，但频率很少。小脑性共济失调的体征缓慢进展，重者出现小脑性语言障碍、构音不清、吞咽呛咳及行走蹒跚不稳。认知功能多保持完好，并无痴呆表现。可有眼球震颤、肌腱反射增高或降低及锥体束征。

电生理学检查：脑电图多为双侧对称的多发棘波、棘慢综合波，光、声刺激可以诱发。体感诱发电位示潜伏期延长。

神经影像学检查：脑 CT 及 MRI 正常或呈轻度大脑皮质及小脑萎缩。

四、诊断及鉴别诊断

根据发病年龄较轻，病程缓慢进展，主要表现为动作性肌阵挛及小脑性共济失调，如有癫痫发作也不频繁，无显著的智力障碍，脑电图呈棘波及棘慢综合，家族中若有类似的患者更应考虑本病。但必须排除具有类似本病临床表现的一些已知病原的其他疾病：如须经过骨骼肌肉活组织检查排除线粒体脑肌病，借助脑组织活检排除 Lafora 病和神经元蜡样质脂褐质沉积症等。如果癫痫发作频繁且有痴呆等表现，尽管出现小脑性共济失调仍应诊断为进行性肌阵挛性癫痫。

五、治疗及预后

小脑变性目前尚无特殊疗法。对肌阵挛及癫痫发作可以采用安定类或丙戊酸钠等抗癫痫类药物治疗。氯化安定剂量为 7.5～15mg/d，分 3 次口服。重者选用氯硝安定，成人口服 1～2 mg/次，每日 3～4 次，每日最大剂量为 10mg。副作用有抑制呼吸、降低血压及嗜睡等。丙戊酸钠可用于同时有癫痫发作的患者，成人剂量 0.6～1.2g/d，分 3 次口服。副

作用为嗜睡、胃肠道反应及肝脏等损害。对于小脑性共济失调可采用康复训练以延缓病情发展。本病进展缓慢，一般病程可持续10余年。

临床病理讨论

病历摘要 女性，14岁。7岁时曾发作性全身抽搐伴意识不清共3次。8岁后，上述发作未再发生，但转为面肌、颈肌及肢体短时快速抽动发作，不伴意识障碍。抽动逐渐频繁，至11岁时出现头、颈后仰发作，并在某医院发现左上肢共济运动差。12岁起，右上肢出现不自主较大幅度抽动，运动时尤为显著，并有行走不稳，语言缓慢及偶尔进食呛咳。患者于入院前20天开始间断发热，饮水呛咳及吞咽困难并伴尿频尿急。患者为第2胎足月顺产。其舅父及一堂兄患有"癫痫"。入院检查：神志清晰，无智力障碍。体温、脉搏及血压正常。视力：右0.8；左0.9。双眼底视神经盘稍苍白，边缘清晰。悬雍垂左偏，右侧软腭动度差，双侧咽反射减弱。面部及口角肌肉有细小快速抽动，双上肢时有快速突然抖动。四肢肌力正常，肌张力降低。双侧指鼻试验不准，步态蹒跚，闭目难立征（+），双侧巴氏征（+）。深、浅感觉无异常。半年前曾行脑CT检查结果正常。既往共做脑电图5次，均示弥散性两侧大脑同步性棘波及棘慢波。入院后给予抗菌素及激素治疗无效，逐渐衰竭，于第10天死亡。

病理检查 死后9.5小时行脑部剖检。大体观察：两侧大脑外观无异常。脑干横切面，在延髓右下橄榄核上部有一暗灰色软化灶，大小为0.8 cm×0.3cm，边界清晰。小脑放射状切面未见异常。显微镜检查（HE、尼氏、Weil髓鞘、镀银、PTAH、PAS及Alcian蓝染色）：病变主要在延髓及小脑。右侧延髓中部，相当于下橄榄核以上，舌下神经核外侧，组织疏松，其中神经细胞脱失，有多数巨噬（格子）细胞及肥大性星形细胞。髓鞘继发性脱失，轴突断碎，毛细血管增生、扩张。未查见炎细胞浸润。两侧下橄榄核神经细胞胞浆内，多数可见灰蓝色椭圆形均质样物质（HE及尼氏），大小不一，胞核被挤至胞浆外周，PAS呈阳性反应，但Alcian蓝染色呈阴性。小脑齿状核数目减少，胞体缩小，胞核深染，呈单纯性萎缩。部分神经细胞PAS染色呈弱阳性，Alcian兰染色呈阴性。普肯野细胞层正常。右额极见一小灶性神经细胞陈旧性缺血坏死，其胞体皱缩，胞浆红染（HE），核固缩。丘脑、中脑、脑桥未见异常（图22-17～21）。病理诊断：①肌阵挛性小脑协同障碍（Ramsay Hunt综合征）；②延髓梗死。

讨论 本例脑部病理改变与肌阵挛及共济失调有关的部位主要为双侧小脑齿状核及下橄榄核；而死亡前病情转重与右侧延髓迅速发展的梗死性病变有关。齿状核及橄榄核变性符合Ramsay Hunt（1921）最早报道的肌阵挛性小脑协同障碍（dyssynergia cerebellaris myoclonica）后称Ramsay Hunt综合征（RHS）的诊断。Hodskins和Yakovlev（1930）曾发现在只有肌阵挛而无其他类型癫痫发作的患者，其病理损害局限在齿状核，有的也可同时累及下橄榄。至于本例在下橄榄细胞浆内发现的椭圆形均质样物质，其PAS染色为阳性，并在齿状核胞浆内也有同样的发现，均考虑为含有黏多糖或类淀粉样物质，可能为退变的代谢产物或脂褐质。由于该物质仅见于下橄榄及齿状核故难以考虑本病为神经元蜡样脂质褐素沉积症，另因Alcian兰染色呈阴性，形态非圆形故也排除Lafora体的可能。如果根据马赛协作组（1990）对RHS提出的将RHS患者分为进行性肌阵挛性癫痫（PME）和进行性肌阵挛性共济失调（PMA）的论述，就本例的病理变化及临床资料则更符合PMA的诊断。

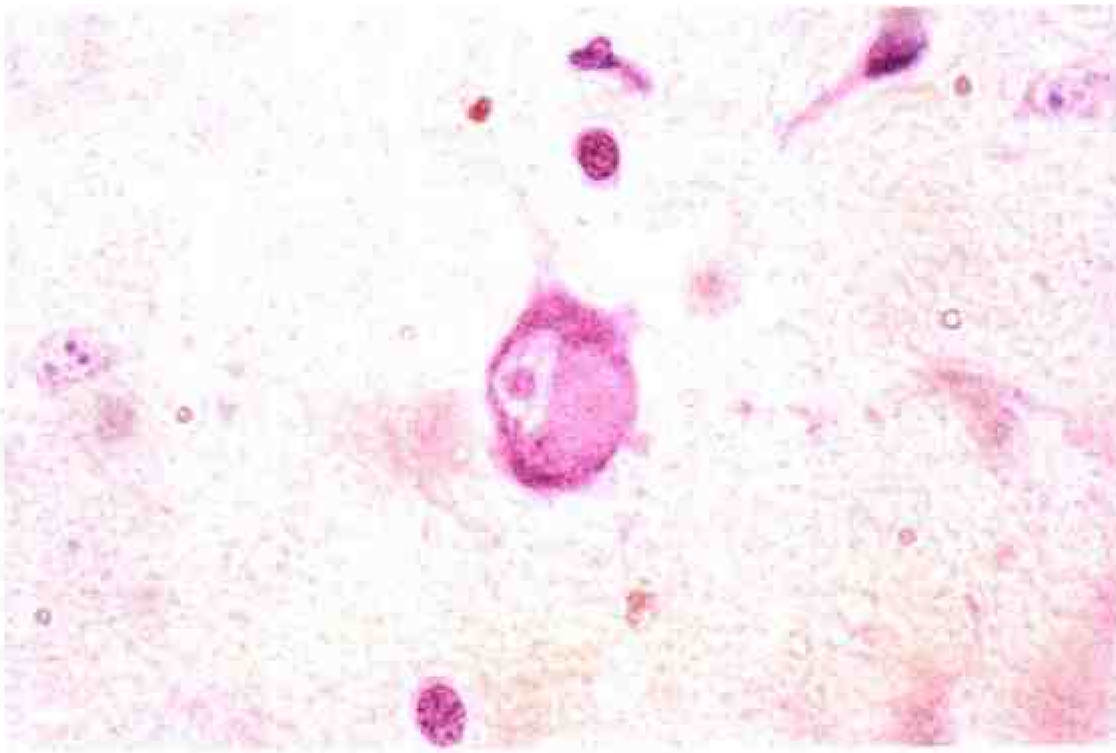


图 22-17　延髓下橄榄核细胞内灰兰色椭圆形均质样物质为退变的代谢产物（脂褐质）　尼氏×1000

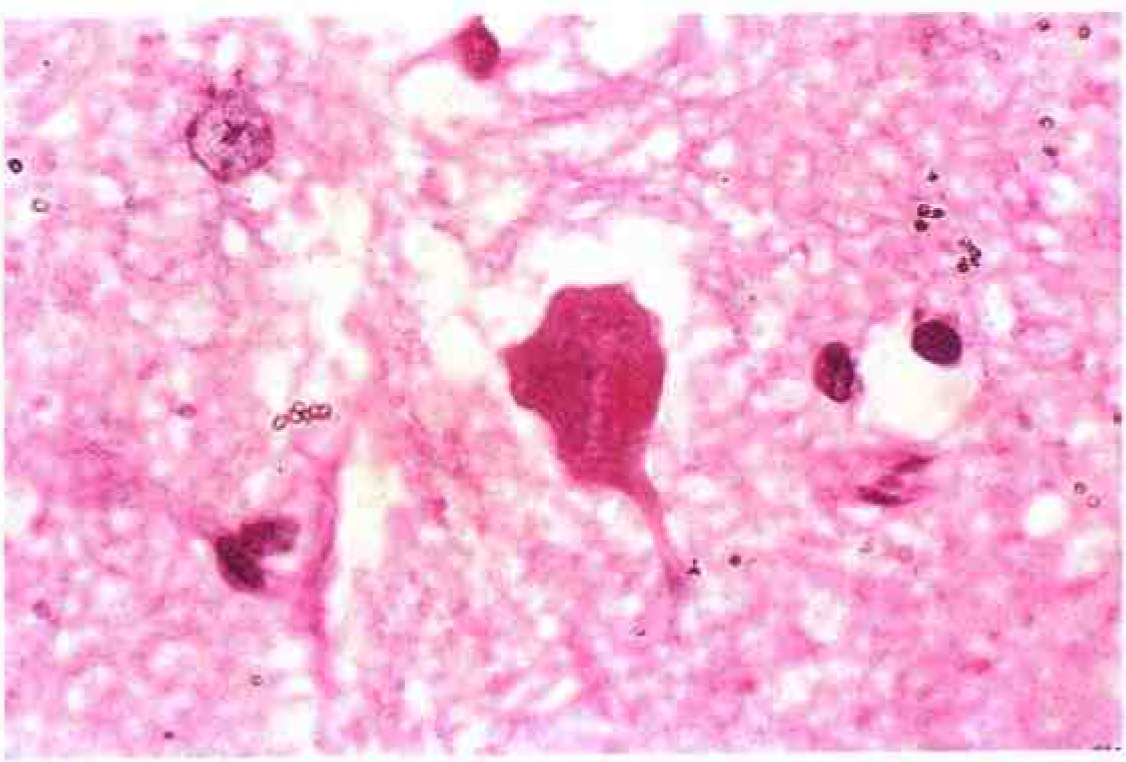


图 22-18　上图所见细胞内代谢产物为含有黏多糖或淀粉样物质（脂褐质），PAS染色显红色为阳性　PAS×1 000

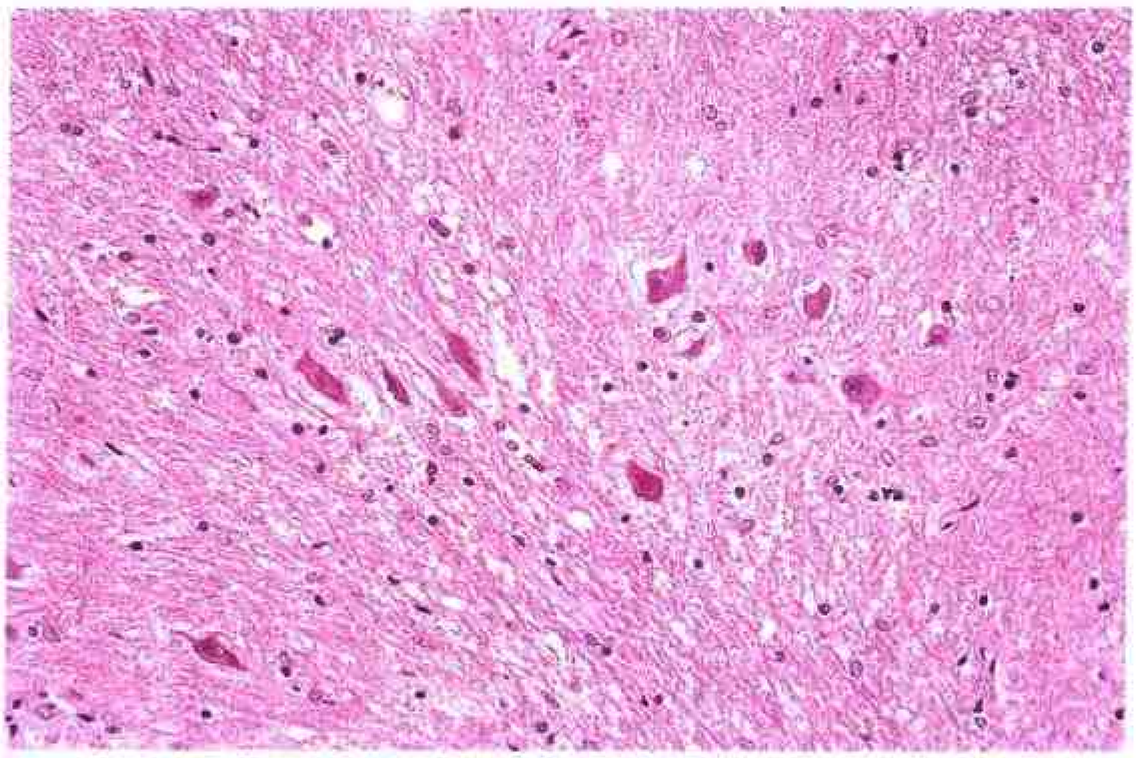


图 22-19 齿状核神经细胞数目减少，呈单纯性萎缩 HE×200

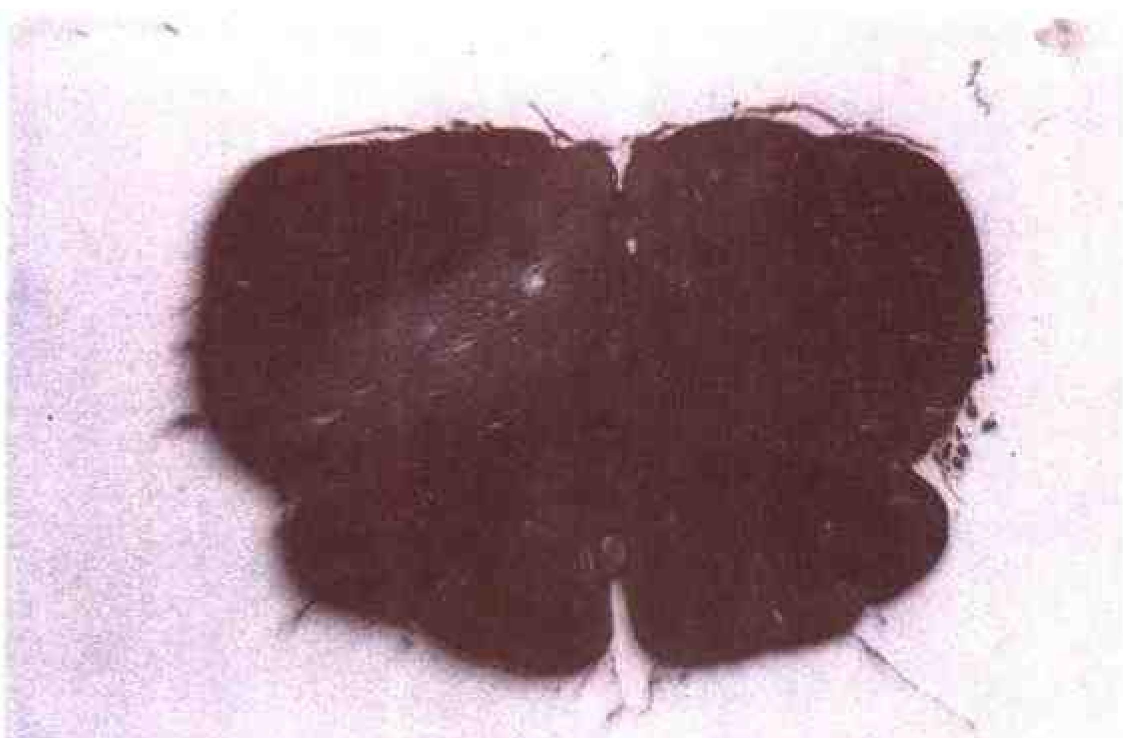


图 22-20 延髓横切面，右下橄榄核上部暗灰色软化灶 Weil 染色

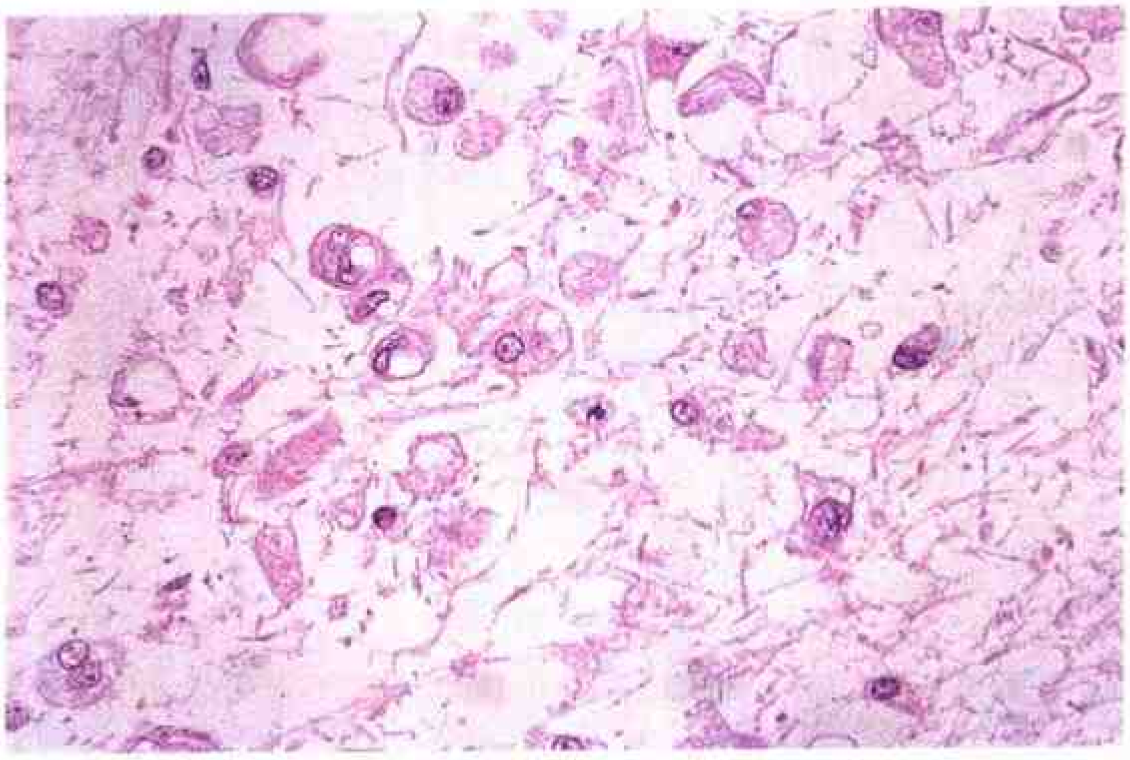


图 22-21 上述软化灶内大量格子细胞及肥大性星形细胞 HE×200

如能对本例患者家族进行随访并做必要的检查如肌肉活组织检查等，可能对进一步明确病因有一定的价值。

本例右延髓中部病变区域有多数巨噬细胞及肥大性星形细胞，难以变性疾病解释，而符合梗死性病变。其发生与全身衰竭有关，并成为患者死亡的可能原因。

（李大年）

第十一节 Lafora 病

Lafora 病（Lafora disease）属常染色体隐性遗传性疾病。好发于儿童晚期和青春期。最早属于家族性肌阵挛性癫痫。自 1911 年 Lafora 根据尸检资料发现患者大脑皮层、丘脑、黑质、苍白球及齿状核等部位的神经细胞胞浆内含有嗜碱性包涵体以来，开始对本病有了新的认识。1989 年马赛国际会议对进行性肌阵挛性癫痫从病因及病理学基础上进行分类时，将 Lafora 病做为一种疾病实体。以后的研究发现如 Yoki 等证实这些小体是由在生化上与糖原有关而结构上又无关的多聚糖所构成。电镜下呈无定型的电子致密颗粒和不规则的细丝，后者直径约 6μm。

本病患者半数始以局部性抽搐发作，故早期多被诊断为普通性癫痫，但在数月内进行性发展出现肌阵挛发作，并且逐渐布及全身。发作可因噪声、惊吓、激动、意外的触觉刺激以及某种持久的活动而诱发或加剧，甚至发展为一连串的肌阵挛，并转呈伴有意识丧失的全身性抽搐。随疾病的恶化，肌阵挛越来越多地干扰患者活动，直到功能严重受损，语言受累。神经检查可发现肌张力改变和轻微的小脑性共济失调。有时，在肌阵挛和痫性发作出现之前，患者已有视幻觉或表现为易激惹、脾气古怪、进行性认知功能衰退。少数患者失聪为早期体征。肌张力低下、腱反射受损、以及罕见的锥体束征是疾病的后期表现。

多数难以生存至25岁。对于有一些40岁以后发病，50多岁死亡的Lafora病患者，可能有着不同的遗传基础。

患者脑电图呈弥漫性慢波及局灶或多灶性棘波放电。本病须靠神经病理诊断。国内有报道采用脑组织活检方法在大脑皮层神经细胞内查见Lafora小体。该小体在神经细胞胞浆内呈圆形，直径为3～30μm，PAS及Alcian兰染色均呈阳性反应，同时进行电镜观察有助确诊。

本症目前尚无特效治疗，多采用抗癫痫药物控制肌阵挛及癫痫发作。常用的药物为丙戊酸钠、酰胺咪嗪及安定等。患者最终多因卧床不起及反复发生感染而死亡。

（陆 伟）

参考文献

1. 赵节绪，林世和，江新梅，等．脑活检诊断Lafora型进行性肌阵挛癫痫．中国神经精神杂志，1999，25:278
2. 崔贯祥，张玉萍．橄榄脑桥小脑萎缩的生化改变．国外医学神经病学神经外科学分册，1994，21:172
3. 徐肖翔，戴三冬．多系统萎缩20例临床分析．中华神经精神科杂志，1989，22:29
4. 黄丽娜，崔爱琴，孟家眉．Shy－Drager综合征（附30例报告）．中国神经精神疾病杂志，1992，18:174
5. 郎森阳．多系统萎缩的临床和神经病理研究进展．中华神经科杂志，2001，34:116
6. 张景华，徐惠琴，王耀山，等．纹状体黑质变性的临床病理四例报告．中华神经科杂志，1999，32:52
7. 戴启麟．多系统萎缩的临床与CT及磁共振分析．中国神经精神疾病杂志，1999，25（6）:369
8. 王国瑾．多系统萎缩．国外医学神经病学神经外科学分册，1994，21:144
9. 郭玉璞，陈琳，朱立青，等．多系统萎缩合并周围神经病的临床和病理研究．中华神经精神科杂志，1994，27:84
10. 彭建平，孔祥泉．橄榄脑桥小脑萎缩的临床和磁共振诊断．中华神经科杂志，2000，33:38
11. 王桂清，周广智，陈谨言．肌萎缩侧索硬化130例报告．上海医学，1987，10:151
12. 王有彬，郭玉璞，高秀贤．肌萎缩侧索硬化107例临床分析．中华内科杂志，1991，30:360
13. 李洵华，梁秀龄，吕建敏，等．家族性肌萎缩侧索硬化症：一个家系6例临床、电生理和遗传学研究．中国神经精神疾病杂志，1995，21:330
14. 崔丽英．神经电生理检查在脊髓型颈椎病与肌萎缩侧索硬化症中的应用价值．中国脊柱脊髓杂志，2000，10:254
15. 康德宣，樊东升．胸锁乳突肌在鉴别肌萎缩侧索硬化和颈椎病性脊髓病的研究．中国神经精神疾病杂志，1994，21:5
16. 李晓光，郭玉璞．肌萎缩侧索硬化的诊断及治疗．脑与神经疾病杂志，2000，8:254
17. 肖勤．肌萎缩侧索硬化症的治疗研究进展．国外医学神经病学神经外科学分册，2000，27:190
18. 王耀山，陈蓓．进行性核上性麻痹．中华神经精神科杂志，1989，22:309
19. 孙相如．进行性核上性麻痹．见：陈清棠主编．临床神经病学．北京：北京科技出版社，2000.407～417
20. 陶恩祥，邢诒刚．进步性核上性麻痹．见：邢诒刚，陶恩祥主编．帕金森病．广州：广东高等教育出版社，1998.264～269
21. 黄克维，赵燕．进行性核上性麻痹．见：黄克维主编．临床神经病理学．北京：人民军医出版社，1999.182

22. 袁云，高唯一，陈清棠．泛素在神经元蜡样质脂褐素沉积病的表现规律．中华神经科杂志，2000，33:106
23. 袁云，秦炯，李明，等．神经元蜡样质脂褐素沉积病．中华神经科杂志，1999，32:7
24. 袁云，姜玉武，陈清棠，等．皮肤活检诊断青少年型神经元蜡样质脂褐素沉积病．中华儿科杂志，2001,39:25
25. 肖波，彭隆祥，谢光洁，等．神经元蜡样质脂褐素沉积病．中华神经精神科杂志，1992，25:275
26. 吕传真．遗传性痉挛性截瘫．见：史玉泉主编．实用神经病学．第二版．上海：上海科技出版社，1995.847
27. 冯应琨．弗利德来氏共济失调．中华医学杂志，1953，39：918
28. 王磊，崔元孝，迟兆富．Machado – Joseph 病一家系临床与 MRI. 中华神经科杂志，1997，30:185
29. 周永兴，王国相，范燕贞，等．Machado – Joseph 病基因 CAG 重复数目与临床相关性．中华神经科杂志，1996，29:357
30. 周永兴，王国相，李玉芬，等．MJD1 基因单位碱基多态性与 CAG 重复序列不稳定性的关系．中华神经科杂志，1997，30:16
31. 邵自强，王国相，顾卫红，等．中国人 Machado – Joseph 病四例患者不同组织 CAG 重复序列的研究．中华神经科杂志，2000，33:101
32. 詹淑琴，王向波，王拥军．肌阵挛性小脑协调不能研究进展．中华神经科杂志，1999，32:48
33. Adams RD, Victor M, Ropper AH. The inherited metabolic diseases of the nerevous system in: Priciples of Neurology. 6th ed McGraw Hill Text.1997.920 ~ 987
34. Kaufmian MA, Dwork AJ, Willson NJ, et al. Late onst Lafora' s disease with typical interneuronal inclusion. Neurology, 1993, 43:1246
35. Yokoi S, Nakayama, Negeshi T. Biochenmical studies on tissue from a patient with Lafora diseases. Clin Chim Acta, 1975, 62:425
36. Adams RD, Van Bogaert, Van der Eacken. Striatonigral degeneration. J Neuropathol Exp Neurol, 1964, 23:584
37. Berent S, Giordani B, Cilman, et al. Neuropsychological changes in olivopontocerebellar atrophy. Arch Neurol, 1990, 47:997
38. Dickson DW, Liu W, Liu WK, et al. Multiple system atrophy: a sporadic synucleinopathy. Brain Pathol, 1999, 9:721
39. Finocchiaro G. Glutamate dehydrogenase in olivopontocerebellar atrophy. Neurology, 1986, 36:55
40. Frearnley JM, Lees AJ. Striatonigral degeneration. Brain, 1990, 113:1823
41. Gai WP, Power JH, Blumbergs PC, et al. Alpha synuclein immunoisolation of glial inclusions from multiple system atrophy brain tissue reveals multiprotein components. J Neurochem, 1999, 73:2093
42. Gilman S, Low DA, Quinn N, et al. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. J Neurol Sci, 1999, 163:4
43. Gilman S, Little R, Johanns J, et al. Evolution of sporadic olivopontocerebellar atrophy into multiple system atrophy. Neurology, 2000, 55:527
44. Giulian C, Chiaramoni L, Foschi N, et al. The role of MRI in the diagnosis of olivopontocerebellar atrophy. Ital J Neurol Sci, 1992, 13:151
45. Graham JG, Oppenheimer DR. Orthostatic hypotension and nicotine sensitivity in a case of multiple system atrophy. J Neurol Neurosurg Psychiat, 1969; 32:28
46. Inoue M, Yagishita S, Ryo M, et al. The distribution and dynamic density of oligodendroglial cytoplasmic inclusions (GCIs) in multiple system atrophy: a correlation between the density of GCIs and the degree of involvement of striatonigral and olivopontocerebellar systems. Acta Neuropathol, 1997, 93:585

47. Jaros E, Burn DJ. The pathogenesis of multiple system atrophy: past, present, and future. Mov Disord, 2000, 15:784

48. Kish SJ, Schut L, Simmons J, et al. Brain acetylcholinesterase activity is markedly reduced in dominantly inherited olivopotocerebellar atrophy. J Neurol Neurosurg Psychiat, 1988, 51:544

49. Mcleod JG, Evans WA. Peripheral neuropathy in degenerations. Muscle Nerve, 1981, 4:51

50. Mochzuki A, Mizusawa H, Ohkoshi N, et al. Argentophilic intracytoplasmic inclusions in multiple system atrophy. J Neurology, 1992, 239:311

51. Munschauer FE, et al. Abnormal respiration and sudden death during sleep in multiple system atrophy with autonomic failure. Neurology, 1990, 40: 677

52. Murayama S, Arima K, Nakazato Y, et al. Immunocytochemical and ultrastructural studies of neuronal and oligodendroglial cytoplasmic inclusions in multiple system atrophy 2. Oligodendroglial cytoplasmic inclusions. Acta Neuropathol, 1992, 84:32

53. O' Brien C, Sunp TH, Mcgeachie RE, et al. Striatonigral degeneration: clinical, MRI, and pathological correlation. Neurology, 1990, 49:710

54. Papp MI, Lantos PL. The distribution of oligodendroglial inclusions in multiple system atrophy and its relevance to clinical symptomatology. Brain, 1994, 117:235

55. Pastakia B. Multiple system atrophy (Shy - Drager Syndrome): MR Imaging. Radiology, 1986, 159:499

56. Rajput AH, et al. Striatonigral degeneration response to levodopa therapy. J Neurol Sci, 1972, 16:331

57. Robertson D, Shannon JR, Jordan J, et al. Multiple system atrophy: new developments in pathophysiology and therapy. Parkinsonism and Related Disorder, 2001, 7:257

58. Rossi A, Ciacci G, Federico A, et al. Sensory and motor peripheral neuro - pathy in olivopontocerebellar atrophy. Acta Neurol Scand, 1986, 73:363

59. Savoiardo M, Strada L, Girotti F, et al. Olivopontocerebellar atrophy: MR diagnosis and relationship to multisystem atrophy. Radiology, 1990, 174:695

60. Shy GM, Drager GA. Aneurological syndrome associated with orthostatic hypotension: a clinical-pathological study. Arch Neurol, 1960, 2:511

61. Silber MH, Levine S. Stridor and death in multiple system atrophy. Mov Disord, 2000, 15:699

62. Sinatra MG, et al. Auditory brain stem response patterns in familial and sporadic olivopotocerebellar atrophy. Eur Neurol, 1987, 26:176

63. Sakakibara R, Hattori T, Uchiyama T, et al. Urinary dysfunction and orthostatic hypotension in multiple system atrophy: which is the more common and earlier manifestation? J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2000, 68:65

64. Wenning GK, Seppi K, Scherfler C. Multiple system atrophy. Semin Neurol, 2001, 21:33

65. Brannagan T, Hays AP, Lange DJ, et al. The role of quantitative electromyography in inclusion body myositis. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1997, 63:776

66. Evans BS, Fangan C, Amold T, et al. Paraneoplasmic motor neuron disease and renal carcinoma: improvement after nephrectomy. Neurology, 1990, 40:960

67. Roseti G, Aiello I, tola R, et al. ALS associated with thyrotosicosis. Archive Neurol, 1980, 37: 530

68. Belsh JM, Schiffman PL. The AlS patient perspective on misdiagnosis and repercussions. J Neurol Sci, 1996, 139 (suppl.) :110

69. YagishitaA, Oda M. Progressive supranuclear palsy: MRI and pathological findings. Neuroradioloy, 1996, 38:60

70. Litvan I, Campbell G , Mangone CA , et al . Which Clinical features differentiate progressive supranuclear palsy (steer - Richardson - olszewski syndrome) from related disorders? A clinicopathological study. Brain, 1997, 120:65

71. Zeman W, Alpert M. On the nature of the "stored" lipid substances in juvenile amaurotic idiocy (Batten – stielmeyer – Vogt). Ann Histochem, 1963, 8:255
72. Zeman W, Dyken P. Neuronal ceroid – lipofuscinosis (Batten's disease): Relationship to amaurotic family idiocy? Pediatrics, 1969, 44:570
73. Wisniewski KE, Kida E, Connell F, et al. New subform of the late infantile form of neuronal ceroid lipofuscinosis. Neuropediatrics, 1993, 24:155
74. Dyken P, Wisniewski K. Classification of the neuronal ceroid – lipofuscinoses: expansion of the atypical forms. Am J Med Genet, 1995, 57:150
75. Goebel HH. The neuronal ceroid – lipofuscinoses. J Child Neurol, 1995, 10: 424
76. Mole S, Gardiner M. Molecular genetics of the neuronal ceroid lipofuscinoses. Epilepsia, 1999, 40 Suppl:29
77. Zhong NA, Wisniewski KE, Ju W, et al. Molecular diagnosis of and carrier screening for the neuronal ceroid lipofuscinoses. Genet Test, 2000, 4:243
78. Jarvela I, Schleutker J, Haataja L, et al. White R, et – al. Infantile form of neuronal ceroid lipofuscinosis (CLN1) maps to the short arm of chromosome 1. Genomics, 1991, 9:170
79. Sohar I, Sleat DE, Jadot M, et al. Biochemical characterization of a lysosomal protease deficient in classical late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis (LINCL) and development of an enzyme-based assay for diagnosis and exclusion of LINCL in human specimens and animal models. J Neurochem, 1999, 73:700
80. Callen DF, Baker E, Lane S, et al. Regional mapping of the Batten disease locus (CLN3) to human chromosome 16p12. Am J Hum Genet, 1991, 49:1372
81. Ranta S, Lehesjoki AE. Northern epilepsy, a new member of the NCL family. Neurol Sci, 2000, 21 Suppl:S43
82. Ansari NH, Cook JD, Khanna P, et al. ATP Synthase subunit C storage in the polymorphonucleocytes of late infantile and juvenile Batten patients. Int J Dev Neurosci, 1995, 13:455
83. Sadzot B, Reznik M, Arrese-Estrada JE, et al. Familial Kufs' disease presenting as a progressive myoclonic epilepsy. J Neurol, 2000, 247:447
84. Boldrini R, Biselli R, Santorelli FM, et al. Neuronal ceroid lipofuscinosis: an ultrastructural, genetic, and clinical study report. Ultrastruct Pathol, 2001, 25: 51
85. Veneselli E, Biancheri R, Perrone MV, et al. Neuronal ceroid lipofuscinoses: clinical and EEG findings in a large study of Italian cases. Neurol Sci, 2000, 21 Suppl:S75
86. Claussen M, Heim P, Knispel J, et al. Incidence of neuronal ceroid – lipofuscinoses in West Germany: variation of a method for studying autosomal recessive disorders. Am J Med Genet, 1992, 42: 536
87. Williams R, Santavuori P, Peltonen L, et al. A variant form of late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis (CLN5) is not an allelic form of Batten (Spielmeyer-Vogt-Sjogren, CLN3) disease: exclusion of linkage to the CLN3 region of chromosome 16. Genomics, 1994, 20:289
88. Edathodu A, Dyken P, Trefy J, et al. Two new forms of the neuronal ceroid – lipofuscinosis. Neurology, 1984, 34:150
89. Berkovic SF, Carpenter S, Andermann F, et al. Kufs' disease: a critical reappraisal. Brain, 1988, 111:27
90. Vanhanen SL, Raininko R, Autti T, et al. MRI evaluation of the brain in infantile neuronal ceroid – lipofuscinosis. Part 2: MRI findings in 21 patients. J Child Neurol, 1995, 10:444
91. D' Incerti L. MRI in neuronal ceroid lipofuscinosis. Neurol Sci, 2000, 21 Suppl:S71
92. Autti T, Raininko R, Launes J, et al. Jansky – Bielschowsky variant disease: CT, MRI, and SPECT findings. Pediatr Neurol, 1992, 8:121
93. Binelli S, Canafoglia L, Panzica F, et al. Electroencephalographic features in a series of patients with neuronal ceroid lipofuscinoses. Neurol Sci, 2000, 21 Suppl:S83

94. Scaioli V, Nardocci N. A pathophysiological study of neuronal ceroid lipofuscinoses in 17 patients: critical review and methodological proposal. Neurol Sci, 2000, 21 Suppl: S8

95. Rapola J, Lahdetie J, Isosomppi J, et al. Prenatal diagnosis of variant late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis (vLINCL [Finnish], CLN5). Prenat Diagn, 1999, 19: 685

96. Fimk JK, Heiman - Patterso T, Haines JL, et al. Hereditary spastic Paraplgia: Adrances in genetich. Neurology, 1996, 46: 1507

97. Fimk JK, Sharp GB, Lange BM, et al. Autosmal dominant, familial spastic par-aplegia, type I: Clinical and genetic analysis of a large North American family. Neurology, 1995, 45: 325

98. Delatycki MB, Williamson R, Forrest SM. Friedreich ataxia: an overview. J Med Genet, 2000, 37: 1

99. Cancel G, Gourfinkel An I, Stevanin G, et al. Somatic mosaicism of the expanded CAG repeat expansion in spinocerebellar ataxia type 3 Machado-Joseph disease. Hum Mutat, 1998, 11: 23

100. Coutinho P, Guimaraes A, Scaravilli F. The pathology of Machado-Joseph disease. Report of a possible homozygous case. Acta Neuropathol (Berl), 1982, 58: 48

101. Fujigasaki H, Uchihara T, Koyano S, et al. Ataxin-3 is translocated into the nucleus for the formation of intranuclear inclusions in normal and Machado-Joseph disease brains. Exp Neurol, 2000, 165: 248

102. Hsieh M, Li SY, Chen YY, et al. A non-radioactive polymerase chain reaction method for diagnosis of Machado-Joseph disease. J Formos Med Assoc, 1999, 98: 705

103. Ichikawa Y, Goto J, Hattori M, et al. The genomic structure and expression of MJD, the Machado-Joseph disease gene. Med Hypotheses, 2001, 57: 180

104. Iscia LC, Patricia M, Stephen K, et al. Somatic mosaicism in the central nervous system in spinocerebellar ataxia type 1 and Machado-Joseph disease. Ann Neurol, 1996, 40: 199

105. Jardim LB, Pereira ML, Silveira I, et al. Neurologic findings in Machado-Joseph disease: relation with disease duration, subtypes, and (CAG) n. Arch Neurol, 2001, 58: 899

106. Lima M, Smith MT, Silva C, et al. Natural selection at the MJD locus: phenotypic diversity, survival and fertility among Machado-Joseph Disease patients from the Azores. J Biosoc Sci, 2001, 33: 361

107. Maruyama H, Kawakami H, Kohriyama T, et al. CAG repeat length and disease duration in Machado-Joseph disease: a new clinical classification. J Neurol Sci, 1997, 152: 166

108. Murata Y, Yamaguchi S, Kawakami H, et al. Characteristic magnetic resonance imaging findings in Machado-Joseph disease. Arch Neurol, 1998, 55: 33

109. Schols L, Haan J, Riess O, et al. Sleep disturbance in spinocerebellar ataxias: is the SCA3 mutation a cause of restless legs syndrome? Neurology, 1998, 51: 1603

110. Yamada M, Hayashi S, Tsuji S, et al. Involvement of the cerebral cortex and autonomic ganglia in Machado-Joseph disease. Acta Neuropathol (Berl), 2001, 101: 140

111. Yasuhiro I, Fumiaki T, Massahiko Y, et al. Somatic mosaicism of the expanded CAG trinucleotide repeat in the mRNAs for the responsible gene of Machado-Joseph disease (MJD), dentatorubral palliudoluysian atrophy (DRPLA), and spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA). Neurochem Res, 1998, 23: 25

112. Van Alfen N, Sinke RJ, Zwarts MJ, et al. Intermediate CAG repeat lengths (53, 54) for MJD/SCA3 are associated with an abnormal phenotype. Ann Neurol, 2001, 49: 805

113. Wang G, Sawai N, Kotliarova S, et al. Ataxin-3, the MJD1 gene product, interacts with the two human homologs of yeast DNA repair protein RAD23, HHR23A and HHR23B. Hum Mol Genet, 2000, 9: 1795

114. Marsden CD, Harding AE, Obeso JA, et al. Progressive myoclonic ataxia (The Ramsay Hunt syndrome). Arch Neurol, 1990, 47: 1121

115. Marseille consensus group. Classification of progressive myoclonus epilepsies and related disorders. Ann Neurol,

1990, 28:113

116. Noad KB, Lance JW, Walsh RJ. Familial myoclonic epilepsy and itsassociation with cerebellar disturbance. Brain, 1960, 83:618

第二十三章 痴　呆

第一节 概　述

痴呆（dementia），目前国内外尚无公认的确切定义，一般认为痴呆是意识清楚的人出现的一种全面认知障碍综合征，须具备三个基本的特点：①患者的意识是清楚的；②认知障碍不是先天就有，而是先发育到正常再衰退到不正常，这一点有别于智能低下；③认知障碍是全面的，与单纯的失语、失用、失写等局限性脑功能障碍不同。

此外，有关痴呆的概念中，容易混淆的概念还有老年期痴呆和老年性痴呆。老年期痴呆是指老年期内各种原因引起的痴呆（发达国家≥65岁，发展中国家≥60岁）；老年性痴呆即指 Alzheimer 病。

一、流行病学

近年来，老年期痴呆的流行病学研究已成为国内外研究热点之一。这是由于全球人口老龄化的迅速进展和流行病学的研究方法日益完善激发了广大研究者的兴趣。以患病率和发病率为主要目标的描述性流行病学，可以提供疾病的分布规律，为卫生决策提供依据。分析性流行病学的研究，可提供疾病的危险因素及病因线索。实验性流行病学不仅进一步提供病因依据，还可以验证预防和治疗手段的有效性。

（一）痴呆的发病率与患病率

老年期痴呆的患病率，80年代以前的文献报道差异甚殊，低者不足1%，高者甚至超过20%。这种差异可能与下列因素有关：第一，诊断标准不统一；第二，被调查的人群年龄构成比不同；第三，调查人员对老年期痴呆的病因认识不足，只把多发梗死性痴呆和 Alzheimer 病列入老年期痴呆，而忽略了引起老年期痴呆的其他原因，如皮质下动脉硬化性白质脑病、Parkinson 病等。80年代以后，诊断标准和研究方法逐渐趋向一致，老年期痴呆的患病率也渐趋接近，多数报道65岁以上老年人痴呆患病率为5%左右，如上海的研究为4.69%（1990），美国流行病学试点地区为4.1%～5.1%（1984），日本的研究为4.9%（1990），英国伦敦为4.6%（1989）。

近10年来，我国已有一些关于老年期痴呆患病率的小样本调查报告，60岁以上痴呆患病率从0.8%到8.6%，相差10倍。由于样本小，且绝大部分调查研究集中在城市居民，因此这些结果还难真实反应我国老年期痴呆的患病率。多数流行病学调查结果，我国老年期痴呆60岁以上的患病率为3%左右。换言之中国目前大约有360万老年痴呆患者。

流行病学中，发病率比患病率更重要，但是发病率文献并不多，这是由于发病率研究费事费力，难度较大。综合现有的资料65岁以上老年期痴呆的年发病率为1%～1.5%，如上海1.15%（张明远，1990），英国0.92%（Copeland，1992）和0.93%（Morgan，1993），法国1.16%（Barbeger，1994）和1.77%（Letenneur，1994），德国1.54%（Bicker，

1994)。

(二) 痴呆患病率构成比

老年期痴呆患病率构成比是流行病学另一个值得注意的一个问题。现在公认 Alzheimer 病是欧美国家老年期痴呆的主要病因，占老年期痴呆的 50% ~ 60%，多发梗死性痴呆占 20% ~ 30%，居第二位。日本的研究结果与此相反，血管性痴呆最常见，占老年期痴呆的 30% ~ 60%。国内的研究结果不太一致，国内早期几个小型流行病学调查血管性痴呆的患病率高于 Alzheimer 病患病率。20 世纪 90 年代以后的资料显示与此相反，Alzheimer 病多于血管性痴呆。由于缺乏统一的标准和大规模的流行病学调查，目前得出亚洲国家血管性痴呆的患病率高于 Alzheimer 病患病率或 Alzheimer 病多于血管性痴呆的结论为时尚早。但是，有人推测亚洲国家血管性痴呆的患病率高可能与亚洲国家脑血管病发病率高有关。

二、病因与发病机制

(一) 病因

痴呆为一个临床综合征，能引起痴呆的疾病多达上百种，可简单的分为三类：第一，原发性变性痴呆，如 Alzheimer 病。第二，血管性痴呆，如多发梗死性痴呆。第三，继发性痴呆，如正常颅压脑积水、颅内感染、全身性疾病等。痴呆常见的病因有：

1. 变性疾病　Alzheimer 病、额颞痴呆、Huntington 病、Parkinson 病、进行性核上性麻痹、肝豆状核变性、肾上腺脑白质营养不良。

2. 脑血管病　多发梗死性痴呆、皮质下动脉硬化性白质脑病 (Binswanger syndrome)、腔隙梗死、淀粉样变性血管病。

3. 感染　艾滋病、进行性白质脑病、各种脑膜炎和脑炎、神经梅毒、Kuru 氏病、CJD (Creutzfeldt-Jakob Disease)。

4. 颅内占位性病变　急性或慢性硬膜下血肿、原发于脑的肿瘤、转移瘤。

5. 外伤　开放或闭合性损伤、拳击性痴呆。

6. 正常颅压脑积水。

7. 中毒　酒精中毒、CO 中毒、药物中毒（农药、镇静剂、催眠剂、抗癫痫药、抗精神病药)、重金属中毒（汞、铅、锰、砷)。

8. 代谢疾病　肝功衰竭、肾功衰竭、柯兴氏综合征、甲状腺功能低下。

9. 其他因素　癫痫、精神病、遗传病。

(二) 发病机制

痴呆的病理基础非常复杂，截止目前还有很多问题没有解决，我们把痴呆的病理基础分为解剖学基础和神经生化基础。

1. 痴呆的解剖学基础　学习和记忆是人类高级机能—智能的基础，学习和记忆的衰退是痴呆最主要的临床表现之一。根据现代研究，痴呆可分为皮层性痴呆和皮层下痴呆两大类，前者是大脑皮层受累或萎缩的结果，以 Alzheimer 病为代表。后者大脑皮层基本完整，病变主要累及基底节、间脑及其间的白质联系纤维，如进行性核上性麻痹、震颤麻痹性痴呆、特发性基底节钙化等。脑血管病所致多发梗死性痴呆，既可累及大脑皮层，又可累及皮层下结构，是一种混合性痴呆。无论皮层性痴呆或皮层下痴呆，其病变主要累及了边缘系统。边缘系统是调节机体生理活动的高级神经活动中枢，它通过边缘下丘脑垂体系

统保持内环境稳定；通过边缘中脑交感系统协调机体与外环境的联系；更重要的功能是调节情绪、记忆等高级神经活动，是人体内外各种信息的储存和运筹中心。边缘系统由围绕丘脑的左右两个 Papez 环路与围绕中脑的一个 Livengston 环路组成。

Papez 环路又称内侧边缘环路，左右各一，由海马连合互相沟通。其神经冲动由隔区传入扣带回，再至海马回，然后经海马、穹窿传入乳突体。乳突体的冲动再经乳突丘脑束传入丘脑前核，后者又经丘脑前放射传回扣带回（图 23-1）。扣带回与新皮层各叶之间保持着广泛联系。其中海马是近事记忆信息转化和储存的主要场所，受损后会造成严重的近记忆力丧失。海马的冲动主要传入乳突体，两者受累或 Papez 环路中断会引起严重的精神和情绪障碍。

Livengston 环路又称基底外侧边缘环路，包括额叶眶面、颞叶前部、岛叶、隔区、杏仁核与丘脑背内侧核（图 23-2）。此环与记忆和情绪有关，其中杏仁核是情绪表达的主要兴奋者，此外与颞叶内侧面受损可致顽固性健忘。在 Livengston 环路中还套着一个短的防御环路，自杏仁核经终纹至丘脑下部往返联系，此防御环路与觅食求生和进攻行为有关。

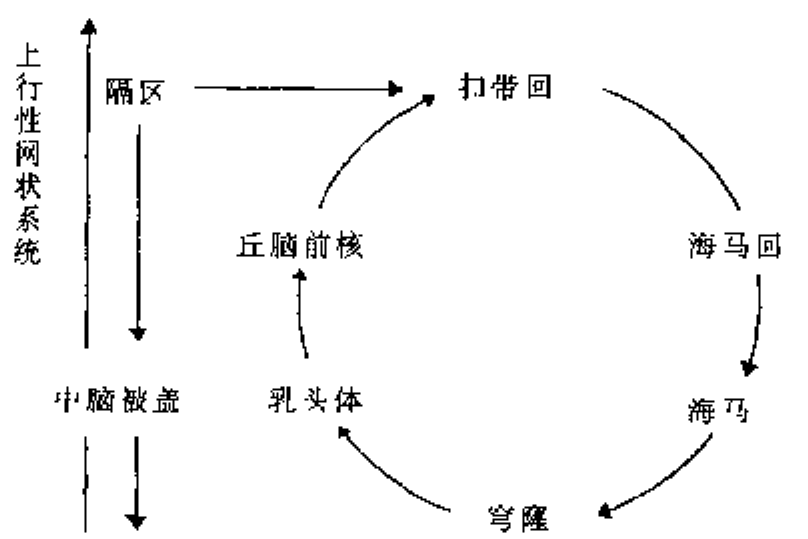


图 23-1 Papez 环路

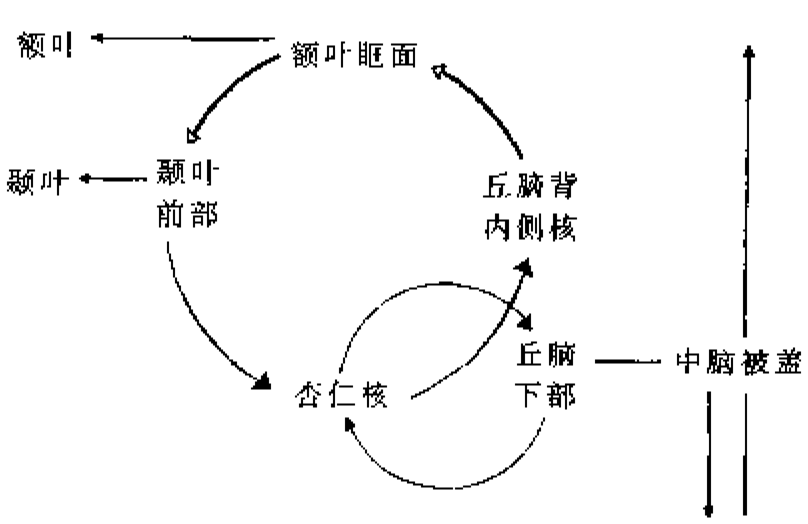


图 23-2 Livengston 环路

2. 痴呆的神经生化基础

(1) 神经介质 ①乙酰胆碱：乙酰胆碱是第一个被确定的神经介质，现代研究认为乙酰胆碱是促进学习记忆的神经介质，胆碱能突触即“记忆突触”，中枢神经胆碱能系统与学习记忆密切相关。已经证实海马环路是胆碱能通路，受体为 M 型，阻滞 M 型胆碱受体能抑制信息由短时储存系统向长时储存系统转移。海马锥体细胞接受胆碱能纤维的传入，锥体细胞胆碱受体的数量减少可能与记忆障碍有关。大脑皮层深层锥体细胞也是乙酰胆碱敏感神经元，胆碱能上行激活系统使大脑处于警醒状态，是学习记忆的必要背景条件。胆碱疗法可以提高老年人的记忆力。②儿茶酚胺类：起自蓝斑核的去甲肾上腺素能系统，向脑内的许多核团发出投射纤维，其中包括到大脑新皮层的投射纤维。去甲肾上腺素能系统活动可以调节广泛脑区的突触传入活动，增大环境中有意义的信息传入，抑制干扰刺激传入。通过去甲肾上腺素能系统这种对信息的“过筛”功能，可以提高注意力。应用去甲肾上腺素或去甲肾上腺素受体激动剂可以减轻各种原因导致的记忆障碍。此外，脑内去甲肾上腺素的水平还与记忆保存的程度有关。除乙酰胆碱和去甲肾上腺素外，学习记忆可能还与 5－羟色胺、γ－氨基丁酸、高香草酸等多种神经介质有关，有待进一步研究证实。

(2) 蛋白质 学习和记忆时蛋白质合成增加，抑制蛋白合成可以影响动物的学习和记忆，特别是远期记忆，远期记忆有赖于脑内蛋白质的合成。脑内可能存在着一种与记忆有关的蛋白质，称为S-100。学习时，海马中的S-100增加3倍，它是由海马中的胶质细胞产生，在钙离子存在的情况下，联结到神经元的突触膜上，增加膜对γ-氨基丁酸的通透性，使蛋白合成增加，对记忆起促进作用。

(3) 神经肽与内阿片肽 β-内啡肽、脑啡肽都能损害记忆。β-内啡肽通过抑制中枢神经系统的胆碱能M型受体，抑制去甲肾上腺素能系统，抑制胆碱突触释放乙酰胆碱，因而导致记忆障碍。脑啡肽的作用可能通过外周产生，与β-内啡肽作用机制不同。

三、临 床 表 现

(一) 临床表现

痴呆的临床表现主要表现在以下几方面：

1. 记忆力障碍 痴呆患者记忆障碍非常突出，特别是近记忆障碍，常常是最早的表现。最初很容易被忽视，继之因明显地影响日常生活及工作而被重视，也是患者就诊的主诉之一。一般说来，早期多为近记忆障碍，以后远期记忆也受损。患者还可表现为虚构，即企图用荒唐的语言填补记忆力障碍造成的空白。

2. 定向力障碍 在地点定向、时间定向和人物定向中，较为敏感的是地点定向，表现为不知家住哪里而走失；时间定向方面，表现为不知今天是何年何月何日；人物定向方面，表现为过去非常熟悉的人现在不认识，甚至不能认识自己的家人。

3. 计算力障碍 计算力障碍常表现为计算错误，特别是购买商品时，患者不知道应付或应剩多少钱。计算力障碍中减法比加法更容易发生障碍。

4. 情感障碍 表现情感不稳，易兴奋激动，也易抑郁悲伤，还可以多疑、嫉妒、固执、自私等。

5. 行为异常 在痴呆的进程中，行为异常很常见，表现为行为不检点，甚至不知羞耻，也可出现性放荡及攻击行为，以不洁和徘徊行为最常见。还可表现活动减少，终日发愣、淡漠，或者重复独语。

6. 理解判断力障碍 不能系统地思考问题，对周围事物不能做出相应的判断。例如看电视，可见人物活动、说话、做事情，但对故事情节不能理解，不能把前因后果联系在一起。可以读书看报，但不解其意。

(二) 临床分期

痴呆的临床分期方法很多，归纳起来，可分为三期：

1. 早期阶段 这一阶段的特征是记忆力障碍，特别是近记忆力障碍，常常是痴呆的早期症状，表现在自己熟悉的东西不知放在何处，记不住朋友的名字，刚吃过饭菜不能回忆起来，做过的事情很快忘记，常常要做笔记避免遗忘，注意力不集中，兴趣和积极性减退。这一阶段，病程进展很缓慢，患者生活完全自理，因而不易引起注意，常常被认为老年人的自然过程。

2. 中期阶段 这一阶段的特征是患者有明显的认知障碍，记忆力障碍由近期发展到远期，定向力（时间、地点、人物）也出现障碍，工作能力及计算力明显下降，理解判断能力也受损。患者不能胜任原来的工作，可有情绪不稳如易怒、抑郁、感情失控等，还可

能表现行为异常、性格变化、幻想等。这些表现超过了正常衰老的界限，家人及同事感到患者属于病态，并到医院就诊。因而，我们在门诊看到的痴呆患者，至少是中期患者。这一阶段患者的生活能力降低，只能料理部分生活，需要别人的帮助。

3. 晚期阶段 这一阶段患者的各种定向力均降低，完全依赖他人，如：不能主动进食，随地大小便、不认识家人、缄默不语、无自主活动，还可能有迫害妄想、幻觉等。这一阶段的患者可出现各种躯体及神经系统方面的异常，如局限性神经系统体征、锥体外系征及共济失调等。患者生活完全不能自理。

四、诊断与治疗

(一) 痴呆的临床诊断

1. 确定“痴呆的诊断” 根据简易精神检查（MMSE）、或美国精神疾病诊断和统计手册第Ⅳ版（DSM－Ⅳ）标准作出痴呆诊断。

简易智能测量表（mini-menta lstate examination，MMSE）

姓名：	编号：	文化程度：（大学、高中、初中、小学、文盲）		
总分：	满分：	痴呆：无、有（轻、中、重）		
医院名：	检查者姓名：	日期		

序号	评价项目	正确	错误	得分
*1.	现在我要问您一些问题来检查您的记忆力和计算力，多数都很简单			
	(1) 今年的年份?	1	0	1 0
	(2) 现在是什么季节?	1	0	1 0
	(3) 现在是几月份?	1	0	1 0
	(4) 今天是几号?	1	0	1 0
	(5) 今天是星期几?	1	0	1 0
	(6) 这是什么城市（城市名)?	1	0	1 0
	(7) 这是什么区（城区名)?	1	0	1 0
	(8) 这是什么医院（或胡同，医院名或胡同名)?	1	0	1 0
	(9) 这是几层楼?	1	0	1 0
	(10) 这是什么地方（地址、门牌号)?	1	0	1 0
*2.	现在我告诉您3种东西的名称，我说完后请您重复一遍。请记住这3种东西，过一会儿我还要问你（请仔细说清楚，每样东西1秒钟）。这3种东西是：“树”、“钟”、“汽车”，请您重复			
	树	1	0	1 0
	钟	1	0	1 0
	汽车	1	0	1 0
*3.	现在请您算一算，从100中减去7，然后从所得数算下去，请您将每减一个7后的答案告诉我直到我说停为止			
	100减7等于93	1	0	1 0
	93减7等于86	1	0	1 0
	86减7等于79	1	0	1 0
	79减7等于72	1	0	1 0
	72减7等于65	1	0	1 0
4.	现在请您说出刚才我让您记住的是哪3种东西			
	树	1	0	1 0
	钟	1	0	1 0
	汽车	1	0	1 0
5.	（检查者出示自己的手表）			
	请问这是什么	1	0	1 0
	（检查者出示自己的铅笔）			
	请问这是什么	1	0	1 0
*6.	请您跟我说“四十四只石狮子”	1	0	1 0

（续表）

7.（检查者给受试者一张卡片，上面写着"请闭上您的眼睛"）				
请念一念这句话，并按上面的意思去做	1	0	1	0
8. 我给你一张纸，请您按我说的去做。现在开始				
用右手拿着这张纸	1	0	1	0
用两只手把它对折起来	1	0	1	0
放在您的左腿上	1	0	1	0
*9. 请您给我一个完整的句子	1	0	1	0
10.（出示方案）请您照着这个样子把它画下来	1	0	1	0

*1. 总分为0～30分，正常与不正常的界限与受教育程度有关：文盲组（未受教育组）17分，小学组（受教育年限≤6年）20分，中学或以上组（受教育年限>6年）24分。分界线以下有认知障碍，以上为正常。检查过程应尽量避免外界干扰。老人容易灰心、丧气或放弃，故应多鼓励，一次检查一般需要5～10min。

*2. 只许主试者讲解一遍，不要求受试者按物品顺序回答。若第一遍有错误，则先记分，然后再告诉患者错误所在，并请他回忆，直至正确，但最多只能"学习"5次。

*3. 此项为临床上常用的"连续减7"测验，同时检查受试者的注意力，不要重复被试的答案，不要用笔算。若一项错误，扣该项的分；若后一项正确，则得该项的分。如100－7＝93（正确，得分），93－7＝88（应为86，错误，不得分），88－7＝81（正确，得分）。

*6. 只许说一遍，只有正确、吐字清楚才记1分。

*9. 句子必须有主语、谓语，且有意义。

*10. 只有绘出：两个5边形的图案，交叉处形成一个小四边形，才算对，记1分。

美国精神疾病诊断和统计手册第Ⅳ版（DSM－Ⅳ）（1994）标准

这是美国精神病协会（APA）于1994年把DSM－Ⅲ修订为DSM－Ⅳ。废弃了器质性和功能性损害的概念。DSM－Ⅲ－R认为痴呆是一种不可逆性损害，但修订的DSM－Ⅳ则认为痴呆中部分可逆，而另一部分是不可逆的。

A. 认知功能障碍表现在以下两方面：

1. 记忆力障碍（包括近和远记忆力障碍）

①近记忆障碍：表现为基础记忆障碍，通过数字广度测验至少三位数字表现为辅助记忆障碍，间隔5分钟后不能复述三个词或三件物品名称。

②远记忆障碍：表现可以是不能回忆本人的经历或一些常识。

2. 认知功能损害至少具备下列一项

①失语：除经典的各类失语症外，还包括找词困难，表现为缺乏名词和动词的空洞语言，类比性空洞语言，类比性命名困难，表现在一分钟内能说出动物的名称数，痴呆患者常少于十个，且常有重复。

②失用：包括观念运动性失用及运动性失用。

③失认：包括视觉和触觉性失认。

④抽象思维或判断力损害：包括计划、组织、程序及思维能力损害。

B. 上述两类认知功能障碍（1和2）明显干扰了其职业和社交活动或与个人以往相比明显减退。

C. 不只是发生在谵妄病程之中。

D. 上述损害不能用其他的精神及情感性疾病来解释（如：抑郁症、精神分裂症等）。

美国精神疾病诊断和统计手册第Ⅳ版定义的痴呆是一种认知缺陷，包括记忆障碍和至少有下列多发性认知缺陷之一：失语、失用、失认或执行功能障碍，且此种缺陷要严重到足以影响其日常生活、职业活动和社交功能，或与先前功能水平相比有较明显下降。

2. 确定"痴呆的程度" 根据ICD－10、临床痴呆评定量表（CDR）作出痴呆严重程

度的诊断（轻、中和重）。

国际疾病分类第10版（International Classification of Diseases, 10threvision, ICD－10）诊断标准

A 痴呆的证据及严重程度

1. 学习新事物发生障碍，严重者对以往的事情回忆有障碍，损害的内容可以是词语或非词语部分。不仅是根据患者的主诉，而且通过客观检查作出上述障碍的评价；并依据下列标准分为轻、中和重度损害。
   ①轻度：记忆障碍涉及日常生活，但仍能独立生活，主要影响近记忆，而远记忆可以受或不受影响，
   ②中度：较严重的记忆障碍，已影响到患者的独立生活，可伴有括约肌功能障碍
   ③重度：严重的记忆障碍，完全需他人照顾，有明显的括约肌功能障碍。
2. 通过病史及神经心理检查证实：智能衰退，思维和判断受影响。
   ①轻度：其智能障碍影响到患者的日常生活，但患者仍能独立生活，完成复杂任务有明显障碍。
   ②中度：智能障碍影响到患者独立生活能力，需他人照顾，对任何事物完全缺乏兴趣。
   ③重度：完全依赖他人照顾；

B 在出现上述功能障碍过程中，不伴意识障碍，且不发生于谵妄时。

C 可伴有情感、社会行为和主动性障碍。

D 临床诊断，出现记忆和/或智能障碍至少持续6个月以上。出现下列皮层损害的体征时更支持诊断，如：失语、失认、失用。影像学出现相应的改变，包括：CT、MRI、单光子发射断层扫描和正电子发射断层扫描等。

临床痴呆评定表（CDR）

	健康 CDR 0	可疑痴呆 CDR 0.5	轻度痴呆 CDR 1.0	中度痴呆 CDR 2.0	重度痴呆 CDR 3.0
记忆力	无记忆力的缺损或只有轻度不恒定的健忘	轻度、持续的健忘、对事情能部分回忆，属良性健忘	中度记忆缺损，对近事遗忘突出，有碍日常活动的记忆缺损	中度记忆缺损，能记住过去非常熟悉的事情，新发生的事情则很快忘记	严重记忆力丧失，仅存片段的记忆
定向力	能完全正确定向	能完全正确定向	时间定向有困难，对进行检查的人物和地点能定向，对所处地理可能有失定向	通常对时间不能定向，常有地点失定向	仅有人物定向
判断力＋解决问题能力	能很好解决日常问题，能对过去的行为和业绩作出良好的判断	仅在解决问题、辨别事物间的相似点和差异点上有可疑的缺损	在处理复杂问题方面中有中度困难；对社会和社会交往的判断力通常保存	在处理问题、辨别事物相似点和差异点上有严重损害；对社会和社会交往的判断力通常损害	不能作出判断，或不能解决问题
社会事物	在工作、购物上一般	在这些方面即使有损害也仅是可疑	不能独立进行这些活动，但在他人帮助下能完成	很显然不能独立进行室外活动	很显然不能独立进行室外活动

只有当损害是有认识能力缺损引起时，才记为0.5、1、2、3分。

3. 确定“痴呆的病因” 前面已经提到，由于痴呆是一个综合征，它的病因非常复杂，临床诊断仅能推断可能的病因，有些疾病要借助于实验室检查，有的还要通过病理最后确定诊断。

（二）实验室诊断

实验室检查对于痴呆病因的诊断有很大帮助，如常规的血糖、肝功能、肾功能检查可帮助确定全身代谢性疾病；血清学和 PCR 检查可帮助确定某些传染病如梅毒、AIDS；头颅 CT、MRI 可帮助确定各种血管性痴呆。此外，单光子发射断层扫描（SPECT）、正电子发射断层扫描（PET）对痴呆的诊断也有一定的帮助。这些实验室检查可根据临床诊断适当选择。

（三）痴呆的治疗

由于引起痴呆的常见原因如 Alzheimer 病、血管性痴呆目前尚无有效治疗方法，因此很多人对痴呆的治疗持悲观态度。我们相信，随着医学的发展，新治疗方法的不断涌现，特别是人类基因的破译，打开痴呆治疗的大门已为期不远。目前治疗痴呆的方法主要分为对因治疗、对症治疗和生物学治疗。生物学治疗包括神经介质替代疗法、神经营养因子、促神经细胞代谢药、神经细胞保护剂及神经移植。目前，对症治疗和生物学治疗是治疗痴呆的主要方法。

（韩恩吉）

第二节 Alzheimer 病

Alzheimer 病（Alzheimer’s disease, AD）过去曾根据年龄分为早老性痴呆（<60 岁）和老年性痴呆（>60 岁），由于其发病基础相同，现在统称 Alzheimer 病或老年性痴呆，小于 60 岁患者称为 AD 早发型，大于 60 岁患者称为 AD 晚发型。AD 是公认的老年期痴呆中最常见者，是典型的原发变性痴呆。虽然 AD 发现至今有 100 年的历史，但病因至今未明，可能与遗传、中毒、感染等多种因素有关。由于 AD 病因未明，现在尚缺乏有效治疗方法。

一、病因与发病机制

（一）病因

AD 的病因至今未明，根据文献报告先后提出的致病因素多达 17 种之多，概括起来主要来源于流行病学，遗传病学和神经病理学的研究。

1. 流行病学 由于调查方法，选择样本和诊断标准的不同，流行病学的研究结果有很大差异，但是普遍认为年龄、家族史及受教育程度与 AD 的发病有关。AD 是一个老年性疾病，与年龄的关系非常密切。从 55 岁开始，每隔 10 年患病率呈指数增加，最高的发病率是 80 岁以后，85 岁以上人群痴呆患病率可高达 47.2%。流行病学家发现有痴呆家族史的人群 AD 患病率是无痴呆家族史的 4 倍，这提示与遗传有关。近年来，流行病学家注意到教育程度低可能是早期发病的因素之一。这可能是由于接受过高等教育的人知识面广，工作能力强，进入老年后仍有较大的“保留知识”，另一方面教育水平较高的人能较好地完成流行病学调查设计的试验。

2. 遗传病学 最早提示 AD 与遗传因素有关的线索有二：①家族性 AD 的家谱分析；②21 号染色体三体畸形所致的伸舌痴愚在 30～40 岁时大脑病理特点与 AD 相同。但是遗传基因的确立是在 20 世纪 80 年代以后。首先发现与 AD 有关的基因是淀粉样前体蛋白（β－APP）基因。这个基因位于 21 号染色体长臂中段，编码一个 695～770 个氨基酸组成的跨膜蛋白——β－APP，而淀粉样蛋白（β－AP）是这个蛋白的一个片断。对家族性 AD 早发型（<65 岁）连锁分析，发现了 β－APP 基因的几种形式的突变，这些突变造成了 β－AP 质与量的异常，加速了老年斑的"成熟"，从而促进 AD 发病。除 β－APP 基因外，在 AD 遗传病学研究中另一个重要的发现是 19 号染色体上的载脂蛋白 E（ApoE）的等位基因在 AD 发病中的作用，特别是与 AD 的晚发型（>65 岁）有关，包括家族性晚发型和散发性晚发型，这两种晚发型占全部 AD 患者的 70%～75%。ApoE 有三种等位基因：ApoE2，ApoE3，ApoE4。其中 ApoE4 与 AD 的关系密切。遗传病学家对家族性 AD 晚发型研究发现，如果家庭成员是 ApoE4 杂合体，AD 的患病率增加 2～3 倍；如果是 ApoE4 纯合体，则增加 8 倍。ApoE4 的表达能增加 β－AP 的聚集，另外有人推测 ApoE4 能使神经原纤维蛋白脱离微管系统，促使形成双螺旋状的细丝扭曲—神经原纤维缠结。

对于不同家族性 AD 的研究还发现了与 AD 发病有关的其他基因：14 号染色体早老素 1 基因，1 号染色体上早老素 2 基因。遗传病学证实 AD 是一种常染色体多基因遗传病，其中与家族性 AD 早发型有关的基因是 21 号染色体上的 β－APP 基因和 14 号染色体早老素 1 基因；与家族性 AD 晚发型和散发性 AD 晚发型有关的基因是 19 号染色体上的 ApoE 基因；1 号染色体早老素 2 基因既与家族性 AD 早发型有关，也与家族性 AD 晚发型有关。

3. 神经元中毒

（1）淀粉样蛋白（β－AP） β－AP 是构成老年斑中心的物质，大量的体外试验显示 β－AP 对神经元有中毒作用。与体外试验相一致，脑内注射 β－AP 也引起神经元变性，特别是从 AD 患者大脑中提取的 β－AP 注入老鼠的海马和皮层中均引起了类似 AD 的神经元变性。这一发现成为 β－AP 中毒学说的有力支持者。

（2）微量元素 铝中毒与 AD 发病有关源于慢性透析性脑病。这个综合征发生于慢性透析 3 年以上，其主要临床表现是进行性痴呆、语言障碍、肌阵挛、抽搐及精神症状。它的发生与吸收大量的铝有关。在透析液中减少铝的含量或患者应用螯合剂，可减轻或预防此综合征。尸体解剖也发现 AD 大脑中铝含量增高，正常脑组织铝含量 0.4μg/g（干重），AD 患者脑中铝含量为正常人的 1.5～30 倍，最高可达 107μg/g（干重）。这些患者大脑中的铝集中在细胞核的 DNA、神经原纤维缠结蛋白和老年斑的 β－AP。流行病学还发现饮用高铝水的地区，AD 的患病率和死亡率亦高。有人推测铝可能作用于 DNA，使神经原纤维蛋白合成的信息发生转录错误，引起神经原纤维缠结。但是迄今为止，铝进入中枢神经系统的途径及铝中毒机制未明，也有人认为 AD 患者大脑中的高铝现象是一个继发性改变。

最近研究者认为锌对维持大脑功能有重要作用，特别是与 β－AP 进入老年斑有关。AD 患者神经细胞的锌水平不正常，胞内低而胞外高。胞外高浓度的锌与 β－AP 结合后掩盖了酶对 β－AP 的作用点，保护 β－AP 避免被降解，促进 β－AP 在脑内沉积。

微量元素除铝和锌外，有的研究者还提出了铁的积累也是 AD 发病因素之一。他们发现老年斑周围的神经细胞含有大量的铁，这些铁可能与 β－APP 基因作用，使细胞产生大量 β－APP。

(3) 兴奋性神经递质 神经元中毒学说除了β-AP 和微量元素外，还有兴奋性神经介质如谷氨酸，天门冬氨酸。这些兴奋性递质过度地刺激低能量贮备的神经元，造成神经细胞死亡。

4. 感染因素 病毒与 AD 之间的联系曾被怀疑，但是由于感染实验的失败和未发现直接根据而被否定。但是仍有人怀疑 AD 与朊蛋白（Prion Protein）有关。这是由于 AD 与皮层一纹状体一脊髓变性（Creutzfeld - Jakob Disease，CJD）的某些病理特点相似，例如 CJD 患者大脑中也有淀粉样蛋白沉积（与 AD 不是同一种），AD 患者大脑中某些变化与 CJD 病变相似。

（二）发病机制

根据上述研究，众多的病因线索中能确定的病因仅仅是基因的突变或表达异常。与基因有关的 AD 患者占全部 AD 患者的 70% ~ 75%，包括家族性 AD 和大部分散发性 AD，至少还有 20% ~ 25% 的 AD 患者与其他因素有关。越来越多的研究者相信 AD 是一个多病因疾病，但是相同的病理特点——老年斑和神经原纤维缠结，提示它们有相似的发病机制。AD 发病机制中有两个重要的因素，一个是老年斑的核心成分—淀粉样蛋白，另一个是神经原纤维缠结的结构蛋白——Tau 蛋白。下面分述淀粉样蛋白及 Tau 蛋白和 AD 的发病关系：

1. 淀粉样蛋白（β-AP）与 AD

(1) β-AP 的发现 早在 Alzheimer 描述老年斑以前，病理学家就知道有时候大脑皮层含有很多球状斑，这种斑的中心是一种细丝样物质沉积，周围是一些不正常的神经突。1853 年德国病理学家 Virchow 称这些细丝样物质为“Amyloid”，他认为是一种淀粉样物质。1907 年 Alzheimer 第一次报告了老年斑是进行性痴呆的病理学基础。由此，这种以老年斑为病理特点的进行性痴呆称之为 Alzheimer 病。到本世纪 80 年代，对 AD 的研究有了突破性进展。1984 年，Glenner 和 Wong 从 AD 患者的脑膜血管壁中首次分离出了 Amyloid。他们发现这种物质含有 39 - 43 个氨基酸，分子量大约有 4KD，并且在三维结构中呈β型折叠，从而称“β-Amyloid”。1985 年 Masters 和 Beyreuther 从老年斑中心分离出了一种蛋白质，这种蛋白质与β-Amyloid 具有相同的分子量和氨基酸序列，并且能与相同的抗体结合，从而证实了老年斑中心也是β-Amyloid Protein（β-AP）组成。1987 年 Kang 等在 21 号染色体长臂中段发现了一个基因，它含有β-AP 的全部密码，这个基因编码的一组蛋白被称为β-AP 前体蛋白（β-Amyloid Precursor Protein，β-APP）。这组蛋白由 695 ~ 770 个氨基酸组成，是一种跨膜糖蛋白。β-AP 是β-APP 的一个片断，由β-APP 细胞膜外的 28 个氨基酸和跨膜部分的 12 个氨基酸组成。这一发现不仅奠定了 AD 的遗传病学基础，而且也解释了为什么 21 号染色体 3 体畸形所致的伸舌痴愚与 AD 有相同的病理特点。

(2) β-AP 对神经元的作用 自从发现β-AP 是老年斑的中心以后，掀起了对β-AP 研究热潮。体外实验显示β-AP 对神经元的作用与它的状态有关。溶解状态的β-AP 在一个短的时间内能促进神经突生长和提高神经元的存活率，而沉积状态的β-AP 对神经元呈现相反的作用，引起与 AD 相似的病理改变——神经突退缩，神经元变性。β-AP 除直接引起神经元变性外，它还能增敏神经元兴奋性中毒反应和增强低糖代谢对神经元的损害。

与体外研究相一致，脑内注射β-AP 也引起了神经元的变性，最明显的改变是发生在衰老的哺乳类动物大脑，Frautscky 从 Alzheimer 病患者的大脑中分离出β-AP，然后注入

老鼠的海马和皮层中均引起了神经元变性。但是体内实验也得到了相反的结果。β-AP对神经元的作用机制还不清楚，现在认为它激发了神经细胞凋亡过程（apoptosis)。扫描电镜观察接触β-AP 24小时的神经元，发现神经突消失和细胞膜突起，随着时间的延长突起变多变大，最后神经细胞被这些突起分裂成多个小体—“自杀”小体。透射电镜观察β-AP处理过的神经元，胞浆内出现空泡，染色体浓缩成斑片状，继而分裂成一定长度的片断进入“自杀”小体。这些形态学的变化符合细胞凋亡的过程。生物化学的特点也支持这一观点，从接触β-AP 24小时的神经元提取DNA，然后应用琼脂糖电泳可得到典型的DNA“梯形带”。

（3）β-AP在AD发病中的作用　随着发现β-AP是β-APP的一个片断，很多研究者试图用分子生物学阐明β-AP在AD发病中的作用。通过家族性AD的研究，几种β-APP基因的突变已经发现，这些突变提供了一个证据，β-AP质或量的异常均可引起AD发病。应用双突变的β-APP基因模型可发现β-AP的产量增加5~8倍。由于β-APP基因突变引起的β-AP增加在家族性AD中也被证实。除了β-AP的量与AD发病有关外，β-AP质的异常也与AD发病有关。应用β-APP三突变基因模型研究发现，细胞分泌的β-AP有较大的疏水性，它作为β-AP沉积的“种子”加速了其他短链β-AP的沉积，从而引起AD发病。AD根据遗传特点可分为家族性和散发性，按发病时间可分为早发型（<60岁）和晚发型（>60岁)。家族性早发型除与21号染色体的β-APP基因有关外，还与14号染色体早老素1基因有关。家族性晚发型AD和散发性晚发型AD与19号染色体的ApoE基因有关；既与家族性早发型又与家族性晚发型有关的基因是1号染色体早老素2基因。尽管AD呈常染色体多基因遗传，这些基因缺陷导致AD发病都与β-AP有关。ApoE是一种血浆脂蛋白，它能与β-AP结合，促进β-AP的沉积。此外，还发现ApoE4纯合体血管壁和老年斑的β-AP明显增加，即使ApoE4杂合体β-AP也呈中等量增加，ApoE4增加β-AP沉积可能与组织清除β-AP的能力降低有关。早老素1是一种膜蛋白，功能可能与蛋白运输有关。早老素1基因突变影响到β-APP的代谢和运输。早老素2与早老素1是同源基因，对β-APP的影响与早老素1相似。β-AP除与老年斑形成有关外，也参与神经原纤维缠结形成。有的研究者发现当老年斑形成后，可溶的β-AP进入神经细胞，使与微管蛋白相结合的Tau蛋白过多磷酸化，过多磷酸化的Tau蛋白脱离微管蛋白而形成神经原纤维缠结。

β-APP如何形成β-AP，现在的研究集中在β-APP加工代谢过程。一般情况下，β-APP加工途径有两种。第一种，由α分泌酶介导的称α途径。裂解位置在β-AP片断的内部，这一途径破坏了β-AP的完整结构，故称为非淀粉样蛋白源性加工途径。生理条件下这是一条优势途径。第二种，由β分泌酶和γ分泌酶共同介导的呈β-γ途径。裂解位置分别在β-AP的N端和C端切割β-APP，导致β-AP的产生和分泌，因此又称为淀粉样蛋白源性加工途径。β-APP加工是一个调控过程，早老素1可能参与调控。β-APP基因和早老素1基因突变、部分神经递质及蛋白酶抑制剂均可改变β-APP加工途径，影响β-AP的生成和分泌。

2.Tau蛋白与AD

（1）Tau蛋白　微管系统是神经细胞骨架成分，参与多种细胞功能，微管由微管蛋白及微管相关蛋白组成，Tau蛋白是一种含量最高的微管相关蛋白。Tau蛋白的细胞功能是：

①与微管蛋白结合促进其聚合形成微管；②与形成的微管结合，维持微管稳定性。Tau蛋白基因位于17号染色体长臂。正常人中由于Tau蛋白mRNA剪接方式不同，可表达出6种同功异构体。Tau蛋白为含磷酸基蛋白，正常脑中Tau蛋白分子含2~3个磷酸基。而AD患者脑的Tau蛋白则异常过度磷酸化，每分子Tau蛋白可含5~9个磷酸基。异常过度磷酸化的Tau蛋白与微管蛋白的结合力仅是正常Tau蛋白的1/10，同时也失去了促进微管形成和维持微管稳定的作用。

(2) Tau蛋白与AD AD的主要神经病理特征之一是神经元纤维缠结（NFT），而与NFT发生有密切关系的神经蛋白是Tau蛋白，可以认为异常磷酸化Tau蛋白的病理性沉积最终导致NFT的形成。NFT是导致神经元纤维退化的主要原因，可作为大脑早老化的标志。AD患者较正常老人脑内NFT数量更多、分布遍及整个大脑。NFT随AD的发展而增多，并与临床痴呆程度相关。神经元纤维缠结的主要成分是成对螺旋丝，其亚单位主要是过度磷酸化的Tau蛋白。

血浆、脑脊液Tau蛋白水平分析：AD患者血浆、脑脊液（CSF）中Tau蛋白测定可用酶联免疫吸附法（ELISA），研究表明AD患者CSF中Tau蛋白水平比同龄正常及非神经疾病患者组均显著增高。用CSF中Tau蛋白含量增高诊断AD，其敏感性为82%，特异性达70%。如同时测出CSF中Tau蛋白水平增加及淀粉样蛋白水平降低，对AD诊断的特异性可达70%~90%。

二、病　　理

（一）AD脑标本的肉眼观察

AD患者脑标本的肉眼观察变异很大，有的标本可无明显肉眼改变，而有的脑标本则有明显的萎缩。萎缩的部位可累及额叶、颞叶或/和顶叶，脑萎缩可表现为两侧大脑标本重量常有不同程度减低，有时可低于1 000g。脑萎缩的程度可通过脑的体积与颅腔容积的比来估价，在CT和MRI已很普及的今天，在患者生前估价脑萎缩程度已成为现实。老年人，尤其是65岁以上的老年人神经细胞自然衰变和数量减少，导致脑的重量和体积也相应地减少，这是所谓的生理性萎缩。生理状况下50岁以前脑的体积无明显减少，50岁以后出现生理性萎缩，60岁时脑的体积占颅腔容积的92%，而到90岁时脑的体积仅占颅腔容积的83%。而AD脑的体积要比同龄正常脑标本的体积减少10%以上，因此，AD应是一个病理性萎缩。

（二）AD脑的病理组织学检查

AD的神经组织学特点主要是老年斑（senileplaques；SP）和神经原纤维缠结（neurofibrillary tangles；NFTs）。此外，还有颗粒空泡变性（granulovacuolar degeneration；GD），平野小体（hiranobody；HB），神经元减少，神经元轴突和突触的异常，星形细胞和小胶质细胞的反应，以及脑血管的改变。下面主要介绍老年斑和神经元纤维缠结。

1. 老年斑（SP）（图23-3） 老年斑又称轴突斑，是AD脑中主要病理特征之一。这种病变的范围50~200μm，用银染色很容易显示。病变的核心是淀粉样蛋白（β-AP），周围由变性的轴突、树突突起、类淀粉纤维和胶质细胞及突起组成。SP在银染色下可分为3种类型：①原始型或早期斑；②经典型或成熟斑；③燃尽型或致密斑。现在的研究表明原始型是由少量扭曲的大部分来自于突触前的轴突，伴有少许淀粉样蛋白、星形细胞突起，

偶有小胶质细胞参与组成的。所谓经典型或成熟斑，有一致密的淀粉样蛋白，周围是营养不良的轴突、星形细胞的突起和胞体，偶有小胶质细胞。而最后一个阶段称为燃尽斑，主要由致密的淀粉样蛋白核心组成。

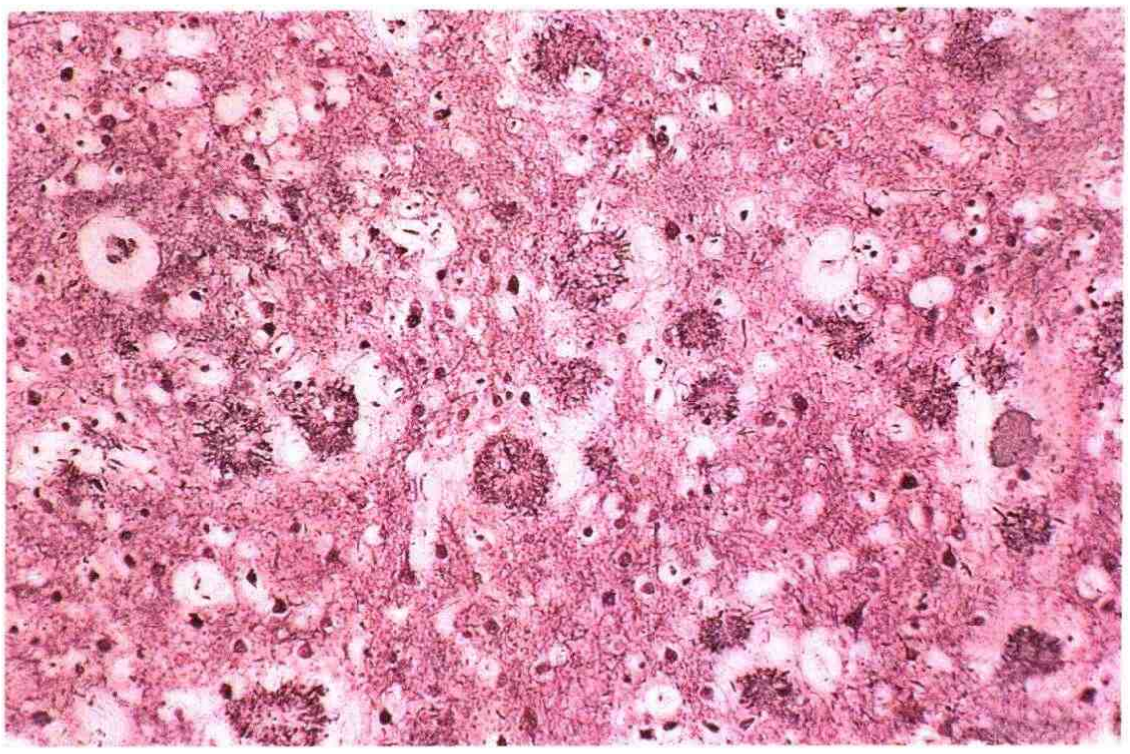


图 23-3 老年斑 Bodian ×100

使用抗淀粉样蛋白抗体研究 AD，发现淀粉样蛋白在脑中的沉积要比用传统染色广泛的多。在中枢神经系统与抗淀粉样蛋白抗体产生免疫反应的部位有新皮层、Meynert 基底核、中脑、脑桥、延髓、小脑皮层和脊髓。淀粉样蛋白在皮层内沉积也有定位，主要分布在皮层的第Ⅱ、Ⅲ、Ⅴ层。淀粉样蛋白来自它的前体蛋白（amyloid precursor protein; APP）断裂后产生的 1 种 41～43 个残基的多肽，尽管所有的细胞都有产生 APP 的潜能，但神经元是产生这种物质的主要根源，星形细胞和小胶质细胞也产生一定数量。

2. 神经原纤维缠结（NFTs）（图 23-4） AD 第二个主要的组织学变化是 NFTs，NFTs

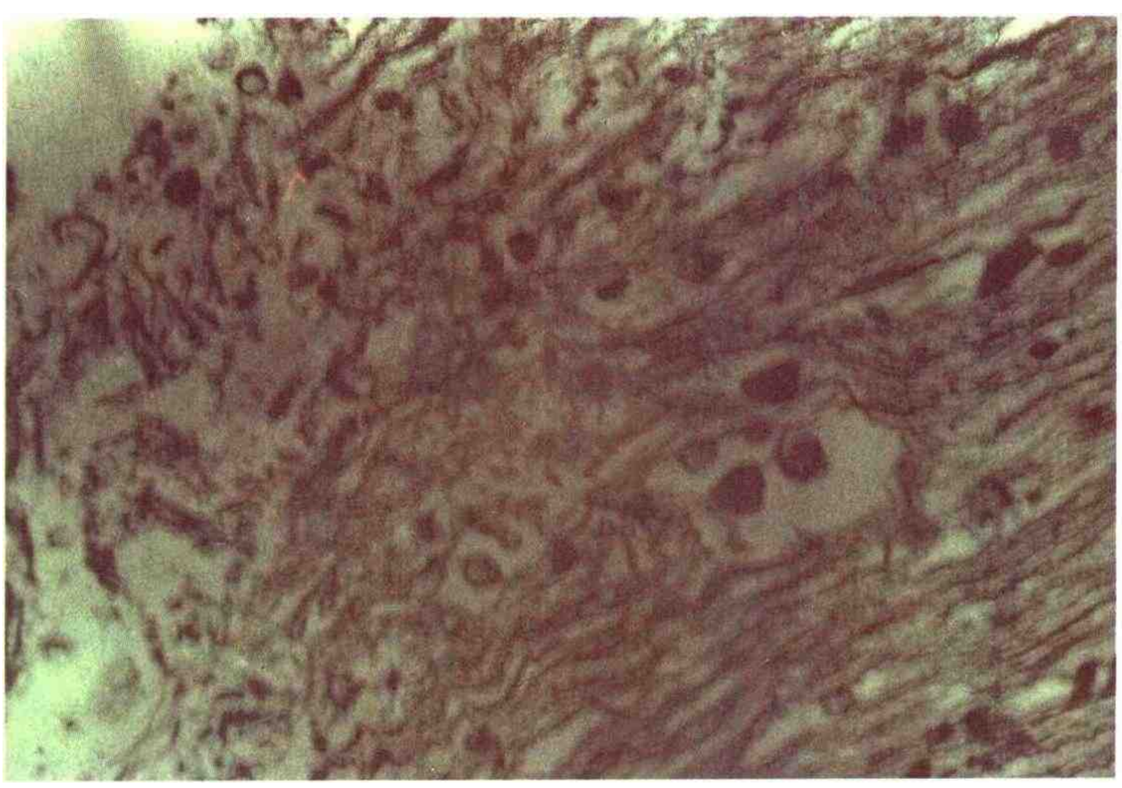


图 23-4 神经原纤维缠结 镀银染色 ×100

并非AD的特异性改变，它们也可见于正常老年人和其他神经系统变性病中，包括：Down综合征，脑炎后帕金森综合征，拳击脑，关岛肌萎缩侧索硬化－帕金森－痴呆综合征和亚急性硬化性全脑炎。老年人NFTs多见于颞叶结构，而AD则遍及整个大脑。NFTs的构形是随神经元的形状不同而不同的。在锥体细胞中NFT是火舌样的，而在脑干的神经元中他们的形态是线球样的。NFTs在HE染色的组织切片中极容易看到，但最好用银浸染技术或刚果红染色在偏振光下观察，应用各种抗神经丝蛋白、Tau蛋白和泛蛋白的抗体标记均可显示NFTs。电镜下显示，NFTs是由成对螺旋丝（PHFs）组成。PHF每根微丝的直径10nm，每隔80nm有个相互交叉点，形成典型的双股螺旋状。

生物化学研究显示，NFTs是一种异常磷酸化Tau蛋白的异型，是微管相关糖蛋白的一种主要成分。识别这种异常Tau蛋白的单克隆抗体是PHF的特异性标记物，并可用来对NFTs进行定量分析。它们也含有泛蛋白，用抗泛蛋白抗体标记NFTs显示强阳性。NFTs是胞浆内的包含物，含有这种物质的神经元死亡后NFTs可存在于细胞外，这些神经元外的NFTs最常见于海马和内嗅皮层，它们抗原性和超微结构不同于神经元内的NFTs，它们主要由微丝，而不是PHF组成。

三、临床表现

AD属皮层性痴呆，是最常见的原发性变性痴呆，其主要临床特点是：①起病缓慢，多在50岁以后隐袭起病。病程为缓慢进展，一般持续5～10年。②以进行性痴呆为突出症状，最主要的表现为近记忆力丧失。起初患者健忘、淡漠、懒散，继之定向力、判断力及计算力障碍，智能明显减退，并有幻觉、妄想等精神症状。③晚期可伴有各种类型的癫痫发作，以全身强直阵挛发作和复杂部分发作较常见。神经系统检查早期一般无明显定位体征，晚期可出现锥体束或锥体外系体征。④脑脊液一般正常，部分患者蛋白轻、中度升高。⑤脑电图病程早期可见α节律丧失及电位普遍降低。病程后期可见弥漫性中波幅θ及δ波，不规则，双侧可不对称。⑥CT或MRI显示普遍性脑萎缩，即脑皮质与脑髓质均萎缩。脑皮质萎缩显示大脑表面的脑沟、脑裂及脑池扩大。脑髓质萎缩显示脑室扩大。

四、诊断与鉴别诊断

（一）AD的临床诊断步骤

1. 确定“痴呆的诊断” 根据简易精神检查（MMSE）或DSM－Ⅳ标准作出痴呆诊断（见第一节）。

2. 确定“痴呆的程度” 根据ICD－10、临床痴呆评定量表（CDR）作出痴呆严重程度的诊断（见第一节）。

3. 确定“痴呆的病因—AD” 根据NINCDS－ADRDA诊断标准，排除特定原因引起的痴呆。

NINCDS－ADRDA标准

NINCDS－ADRDA学会（the National Institute of Neurological，Communicative Disorders and Stroke－Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association，NINCDS－ADRDA，Work Group Criteria）诊断标准见下表

怀疑标准
1. 发病或病程中缺乏足以解释痴呆的神经、精神及全身性疾病
2. 痴呆合并全身或脑部损害，但不能把这些损害解释为痴呆的原因
3. 无明显病因的单项认知功能进行性损害
可能标准
1. 临床检查为痴呆，并有神经心理检查确定
2. 进行性恶化
3. 意识状态无改变
4. 40～90岁起病，常在60岁以后
5. 排除了系统性疾病或器质性脑病所致的记忆或认知障碍
很可能标准
1. 根据痴呆综合征可作出
2. 存在有继发性系统或脑部疾病可作出
确定标准
临床很可能，且有病理证据
支持可能AD诊断标准
1. 特殊认知功能进行性衰退（如：失语、失用、失认）
2. 损害日常生活能力及行为的改变
3. 家族中有类似患者
4. 实验室检查结果：腰穿脑压正常。脑电图正常或无特异性改变，如慢波增加
排除可能AD诊断标准
1. 突然及卒中样起病
2. 病程早期出现局部的神经系统体征，如偏瘫、感觉障碍和视野缺损等
3. 发病或病程早期出现癫痫或步态异常
为研究方便，可分为下列几型
1. 家族型
2. 早发型（发病年龄<60岁）
3. 21号染色体三联体形
4. 合并其他变性病，如：Parkinson病

由美国国立神经病、语言交流障碍和卒中研究所－老年性痴呆及相关疾病学会于1984年制订的标准。被称之为老年性痴呆患者诊断的“金”标准。其诊断准确率达80%～100%，敏感性达81%～88%，特异性达90%。

老年性痴呆的诊断主要靠临床，临床诊断的主要依据是：①中、老年起病，符合痴呆的表现；②痴呆呈进行性进展；③影像学表现大脑半球普遍萎缩；④排除其他原因所致痴呆，如血管性痴呆等。确诊须依靠病理发现AD特征性病理改变—老年斑和神经原纤维缠结。

（二）AD的实验室诊断

1. 神经影像学 CT或MRI：显示普遍性脑萎缩，即脑皮质与脑髓质均萎缩。脑皮质萎缩显示大脑表面的脑沟、脑裂及脑池扩大。脑髓质萎缩显示脑室扩大。此外，可帮助排除临床上貌似AD的其他痴呆性疾病如：脑积水、慢性硬膜下血肿、脑瘤和脑梗死。SPECT：AD早期可发现双颞叶后部和颞顶区局部脑血流（r－CBF）减少，追踪观察诊断符合率77～80%，晚期脑血流普遍减少。PET：证实AD脑代谢功能下降，颞顶枕结合区皮层下降最明显，临床诊断“很可能AD”中，PET敏感性为96%，特异性为97%。

2. 脑电图和脑地形图 脑电图病程早期可见α节律丧失及电位普遍降低。病程后期可见弥漫性中波幅θ及δ波，双侧可不对称。脑地形图中，δ及θ功率弥漫性增强，α功率

大部分区域下降。

(三) 鉴别诊断

虽然，许多器质性脑病可产生与老年性痴呆相似的临床症状和病程，但实验室检查，尤其是神经影像学检查可有助于其正确诊断。

1. 老年性痴呆与正常老年的鉴别　轻度健忘是大多数老年人的常见主诉。在临床实践中常需鉴别这究竟是良性衰老性健忘，还是轻度、非进展的老年性痴呆。但这在疾病分类学上尚未解决，诊断上也较困难。

Grober E 等将记忆障碍分为表面记忆缺陷（apparent memory deficit）和真正记忆障碍。前者可通过对语意处理过程的适当调节、协助编码和有效暗示，使回忆得到改善。后者常伴有痴呆，是记忆过程受损。可分别称之为健忘（forgetful）和遗忘（amnesia)。为对少数有记忆障碍、早期不典型痴呆者进行筛选，Grober E 等设计了记忆障碍的综合评价，包括命名、增加暗示、回忆和空间位置记忆。测试结果证明痴呆者有真正的记忆障碍，言语障碍有助于鉴别。对可疑痴呆者追踪观察发现，言语障碍可预示继续衰退。此外，与年龄有关的认知改变是多因素的。除老年本身外，感觉缺陷、一般健康状况和态度等都可能影响智能测试。因此，老年人有轻度认知缺损时是属于正常老化，还是诊断早期老年性痴呆，是一个复杂的问题。鉴别的惟一途径是追踪、动态观察。

2. 血管性痴呆　血管性痴呆有卒中史，伴局灶性神经功能损害的表现，痴呆发病在卒中后3个月以内。多呈阶梯式进展，病程起伏，CT或MRI呈现局灶性损害，单光子发射断层扫描有局灶性血流量减少，Hachinski 评分大于7分。

Hachinski 缺血指数量表

项　目	是	否
1. 急性起病	2分	0
2. 阶梯性恶化	1分	0
3. 波动性病程	2分	0
4. 夜间谵妄	1分	0
5. 人格保持良好	1分	0
6. 抑郁	1分	0
7. 诉说躯体症状	1分	0
8. 情绪不稳定	1分	0
9. 既往有高血压史	1分	0
10. 中风史	2分	0
11. 合并动脉硬化	1分	0
12. 神经系统局灶性症状	2分	0
13. 神经系统局灶性体征	2分	0

注：仅用于老年性痴呆和血管性痴呆的鉴别诊断。

3. 额颞性痴呆　这是一组以行为障碍为主而记忆损伤次之的变性痴呆，其病理、临床表现、神经心理、及影像学等方面与AD有所不同，被命名为额颞性痴呆（frontotemporal dementia，FTD)。现在认为额颞性痴呆包括额叶变性型、运动神经元病型及 Pick 型：①额

叶变性型：轻度对称性额叶及前颞叶脑回萎缩，镜下可见神经元萎缩或缺失及轻到中度的星形胶质细胞增生，无 Pick 小体或 Lewy 包涵体。②运动神经元病型：脑部的病理改变与额叶变性型相同，并存在脊髓运动神经元变性，主要影响颈、胸段。此型可出现球麻痹，肌无力，肌束震颤等运动神经元病征象。③Pick 型即 Pick 病，现在认为 Pick 病是额颞性痴呆的一个类型。总之，当患者表现有行为障碍先于记忆力降低，萎缩以大脑前部为主，及正常的 EEG 时必须怀疑额颞性痴呆。确诊须依靠病理学检查。

4. Lewy 体痴呆　Lewy 体痴呆亦是一种变性性痴呆，临床表现有三大症状：波动性的进行性痴呆，自发性帕金森综合征的运动特征和以视幻觉为突出代表的精神症状。确诊依靠病理发现大脑皮层及皮层下核团弥散分布的 Lewy 包涵体。

五、治疗及预后

由于 AD 原因未明和发病机制不清，目前尚无特异性治疗方法。近一个世纪的探索，用于 AD 治疗的药物达几十种，主要是：抗精神病药、神经介质替代剂、神经营养因子和神经细胞保护剂。以下部分除对 AD 现行的治疗方法进行评价外，并对今后的治疗进行了展望。

（一）AD 现行治疗方法的评价

AD 的治疗可分为对症治疗、生物学治疗和对因治疗。生物学治疗包括神经介质替代疗法、神经营养因子、促神经细胞代谢药、神经细胞保护剂及神经移植。目前，对症治疗和生物学治疗是 AD 治疗的主要方法。

1. 对症治疗　各种精神症状如嗜睡、抑郁、焦虑、攻击行为甚至成为植物状态在 AD 中常见，治疗中选择各种抗精神病药物是合理的。但是绝大部分抗精神病药物都有副作用，甚至使病情恶化。控制精神症状首先试用非药物疗法，如增加活动、消除疑虑。必须采用药物治疗时从小剂量开始逐渐增加，同时密切注意病情变化，及时停药。

2. 乙酰胆碱替代疗法　乙酰胆碱缺乏曾是 AD 病因中强调的重点，80 年代 AD 治疗集中于乙酰胆碱替代疗法，期望像多巴胺治疗 Parkinson 病一样，取得 AD 治疗的突破。但是迄今为止没有取得满意的效果。胆碱疗法包括乙酰胆碱前体，胆碱酯酶抑制剂，胆碱受体激活剂。乙酰胆碱前体包括胆碱（choline）和胆碱磷脂（lectithin），目的是增加体内乙酰胆碱的合成，43 个临床试验仅 10 个报告有效，其治疗效果被否定。

胆碱酯酶抑制剂是最常用的治疗药物，也是最有希望的治疗方法。第一代胆碱酯酶抑制剂主要有毒扁豆碱（physostigmine），四氢氨基吖啶（Tacrine）和 Venacrine。毒扁豆碱改善记忆的作用已被证实，其缺点是作用时间短（1～2 小时），治疗剂量个体差异性大。四氢氨基吖啶是一种中枢神经系统内有活性的氨基吖啶，呈现可逆性的胆碱酯酶抑制作用。三个中心临床试验证明改善认知功能有疗效，主要副作用是肝脏损害和消化道反应。治疗期间大约有 50% 的患者出现血清转氨酶升高，10% ～20% 的患者由于消化道症状不能忍受。四氢氨基吖啶是第一个被美国 FDA 批准用于治疗 AD 的胆碱酯酶抑制剂。Venacrine 是四氢氨基吖啶的羟化代谢物，治疗作用和副作用与四氢氨基吖啶相似。鉴于第一代胆碱酯酶抑制剂疗效差，副作用大，第二代胆碱酯酶抑制剂已应用于临床如盐酸多奈哌齐（安理申，Aricept）、重酒石酸卡巴拉丁（艾斯能，Exelon）、石杉碱甲（哈伯因，Huperzine），临床实践证明第二代胆碱酯酶抑制剂能改善患者记忆功能，提高患者生活质量，而且副作用

轻。

胆碱受体激活剂：AD患者的大脑中突触前乙酰胆碱受体（M_2）减少，而突触后的乙酰胆碱受体（M_1）相对完整。基于这个理论给予胆碱能受体激活剂是合理的。胆碱能受体激活剂有Bethanechol，Oxotremorine，Pilocarpine和Arecoline。脑室内给以Bethanechol显示了治疗作用，但是脑室插管能引起严重的并发症包括出血、癫痫，甚至死亡。口服Policarpine和Oxotremorine没有显示治疗作用，Arecoline仅出现了短期疗效，且需要静脉给药。目前应用的胆碱受体激活剂无选择地同时激活M_1和M_2受体，长时间的激活突触前受体（M_2），可能实际上抑制了乙酰胆碱的释放。因此现有的胆碱受体激活剂疗效远不及胆碱酯酶抑制剂。

3. 神经营养因子　神经营养因子是一些促进神经系统发育和维持神经系统功能的蛋白质。近年来，应用这些神经营养因子作为神经细胞保护剂治疗神经系统疾病如肌萎缩侧索硬化，周围神经病和AD。它们的治疗机制是刺激神经细胞合成必须的神经介质和重建这些神经细胞的突触系统。动物模型和体外细胞培养均证实了神经营养因子能提高神经细胞的存活率，临床应用神经营养因子的目的是抑制神经胞变性，恢复变性细胞的功能。在治疗AD研究中应用最多的是神经生长因子。动物实验中，皮层和海马的胆碱能系统遇到损害会出现记忆和认知功能下降，大量资料证实NGF能预防这种胆碱能纤维变性。最近分子生物学发现NGF和NGF受体的基因功能异常，可发现与胆碱能神经系统和认知功能一致的变化。这些实验结果给NGF疗法带来了希望。NGF的治疗作用主要是阻止AD的发展而不能短期内出现疗效，这给临床观察带来了一定的困难。大规模的临床试验正在计划中。除NGF外，还有其他的神经营养因子十余种如脑源性神经营养因子。

4. 促神经细胞代谢药　AD患者大脑利用葡萄糖能力降低而且代谢异常。根据这一理论，应用某些药物，企图纠正葡萄糖代谢的异常。这类药物常用的有海得琴（Hydergine）和促智药（nootropics）。海得琴是一种α肾上腺素受体阻断剂，主要用于治疗各种血管病，包括周围血管病、冠心病、脑血管病。它们还能降低血小板的活性和血细胞对血管壁的附着，从而改善微循环。近来被用来治疗各种痴呆和衰老引起的认知障碍，大量的临床资料未显示确切的疗效，脑通是海得琴的换代产品。促智药是一类GABA衍生物包括脑复康、Oxiracetam、Pramiracetam等，能增强神经传递，促进能量代谢。临床双盲多中心试验未取得一致的治疗意见。根据文献报道银杏叶对改善记忆功能有一定疗效，药理作用与清除自由基有关。

5. 神经细胞保护剂　变性机制的研究揭示了神经细胞变性是神经细胞凋亡（apoptosis）。这一过程的发生首先是多种因素（细胞内、外）引起细胞内胞浆钙离子浓度升高，升高的钙离子激活核酸内切酶，从而引发细胞凋亡。根据这一观点应用钙离子通道拮抗剂是合理的。有人比较了尼莫地平和海得琴的治疗作用，发现尼莫地平优于海得琴。但是尼莫地平确切疗效仍在研究中。

（二）AD治疗的展望

1. 对症治疗　抗精神病药物改进患者的认知功能仅能呈现短期疗效，决定患者预后的是护理，包括精神护理和基本护理。提高护理质量是对症治疗的关键。

2. 乙酰胆碱替代疗法　今后的战略是寻找新的药物，这种药物应符合3个条件：①选择性兴奋突触后M_1受体，而抑制突触前M_2受体；②容易透过血脑屏障；③最大限度

地减少对周围神经的作用。

3. 神经营养因子 由于NGF治疗作用受到限制，这种治疗方法寄希望于：①发现广谱的神经营养因子或几种神经营养因子联合应用。②神经营养因子不能通过血脑屏障，如何使神经营养因子进入脑内是今后必须解决的课题。

解决的途径：①应用计算机改进目前的机械装置。②移植缓慢释放神经营养因子的载体。③基因治疗：移植能产生多种神经营养因子的细胞如用基因工程产生的、能分泌多种神经营养因子的成纤维细胞，或把神经营养因子的基因经过一定的载体转入脑内的靶细胞。④增加内源性神经营养因子的作用：这包括增加合成、释放与受体结合。这种方法可避免给予外源性神经营养因子的各种困难。

4. 病因治疗 AD的众多病因中，得到广泛承认是遗传学和神经元中毒学说。根据这两个学说，淀粉样蛋白（β-AP）在AD发病中起到了中心和共同通道的作用。对β-AP连锁反应的多个环节进行干扰，打断其恶性循环是治疗AD的一个重要策略，这包括减少β-APP的产生，抑制β-AP的分泌（β-APP的β代谢途径），防止β-AP的沉积。

5. 神经移植 理论上活的神经组织能阻止神经细胞变性和提高病变组织的功能。3种神经组织可作为实验预选材料：胎儿脑组织，周围神经和体外培养的神经细胞。由于AD缺乏成熟的动物模型，神经移植疗法目前仍处在理论研究和动物实验阶段。

AD治疗虽然有许多潜在的治疗方法，但最近一个时期内支持疗法仍然是基本的治疗措施，胆碱酯酶抑制剂是首选的治疗方法。随着各种药物的出现、药物治疗与支持疗法相结合将取代单一的支持疗法。由于AD病因未明，目前的治疗基本上属“治标”范围，根本的治疗方法要依靠病因的明确和发病机制的证实。目前AD缺乏有效的治疗方法，预后不良。

临床病例讨论

病历摘要 男性，76岁。患者4年前出现记忆力障碍，经常放下东西忘记放在什么地方。2年前因再婚失败病情加重，不认识家里人，不知道家住那里，并出现幻视，老看到有人在自己屋里。半年前出现血尿，我院泌尿外科发现前列腺肿块而怀疑前列腺癌。3个月前因小便困难伴发烧以泌尿系感染收入泌尿外科，经抗菌素等治疗症状缓解，再经B超、CT检查前列腺肿块消失。因痴呆加重，生活不能自理转入我科。既往史：30年前曾患肺结核，糖尿病史2年，否认高血压。个人及家族史无特殊。入院查体：体温36.8℃、脉搏80次/min、呼吸18次/min，血压140/85mmHg。老年男性，痴呆貌，答非所问，查体欠合作。内科查体无明显异常。神经科查体：眼底：动脉细。脑神经：眼、面、舌活动可。四肢：肌力正常，肌张力无明显增高，腱反射等叩，病理征未引出。简易精神检查(MMSE)：1分，Hachinski评分<7分。实验室检查：除血糖7.19mmol/L外，余正常。脑电图：全图长程中波幅5~6c/s复形慢波。脑CT：普遍性脑萎缩。

治疗经过 入院后给予静脉点滴促代谢剂和改善循环剂：胞二磷胆碱、吡拉西坦（脑复康）、盐酸丁洛地尔；口服维生素E烟酸酯及中枢神经胆碱酶抑制剂：盐酸多奈哌齐(安理申)。治疗2周精神状态有好转，主动语言增多，认知功能无明显改善。

讨论 根据NINCDS-ADRDA诊断标准，本病例符合很可能AD：老年男性，72岁发病。首先出现记忆力障碍，尤其是近记忆力下降。病情逐渐加重，2年后进展到中度痴

呆，出现明显的定向力障碍，并有幻视。入院前半年因发现血尿病情进一步加重，以致生活不能自理，需要人照顾。入院后简易精神检查（MMSE）：1分，Hachinski 评分 < 7分。神经系统查体除痴呆外，未发现局限性神经系统定位体征。脑电图：全图长程中波幅5～6c/s复形慢波，脑CT：普遍性脑萎缩。

本病应与以下疾病鉴别

1. 血管性痴呆　虽然本病例有糖尿病史，但可以排除血管性痴呆。无卒中病史，无局限性神经系统定位体征，脑CT检查无血管病灶，Hachinski 评分 < 7分。

2. Lewy 体痴呆　Lewy 体痴呆亦是一种变性性痴呆，临床表现有三大症状：波动性的进行性痴呆，自发性帕金森综合征的运动特征和以视幻觉为突出代表的精神症状。此病例虽有视幻觉，但痴呆缺乏波动性，无帕金森综合征的运动特征，临床上不支持 Lewy 体痴呆。

3. 额颞性痴呆　尽管仅依靠临床表现难以排除额颞性痴呆，但临床表现不是行为障碍先于记忆力降低，并且脑CT显示脑萎缩并不局限于额颞叶。

4. 副肿瘤综合征　本病例病史上曾怀疑前列腺癌，但下列两点不支持副肿瘤综合征：①未经特殊治疗肿块消失，泌尿外科基本排除前列腺癌。②发病3.5年后才出现血尿，时间间隔太长，两者难以联系。

根据AD诊断三步骤：确定痴呆，确定痴呆的严重程度，排除引起痴呆的其他原因，本病例临床诊断很可能AD，当然确诊需要病理检查。由于AD目前尚无特效治疗方法，治疗仅能对症治疗。

（韩恩吉　李松奎）

第三节　血管性痴呆

血管性痴呆（Vascular Dementia，VD）广义上指各种脑血管病（包括缺血性脑血管病、出血性脑血管病以及脑缺血缺氧性损害）引起的痴呆。但一般概念是指缺血性脑血管病引起的痴呆。老年期痴呆中，欧美国家 Alzheimer 病患病率高于血管性痴呆，血管性痴呆占痴呆病因第二位。日本和我国几个小样本流行病学调查结果相反，血管性痴呆的患病率高于 Alzheimer 病患病率，是痴呆的第一位原因。血管性痴呆具有3个基本要素：①脑血管病；②痴呆；③痴呆的发生与脑血管病有一定关系，即痴呆发生在脑血管病后3个月以内。一般来说，血管性痴呆的预后好于 Alzheimer 病，一定程度上可以预防。

一、病因与发病机制

引起痴呆的脑血管病可分为6种类型：

（一）多灶性梗死

这是引起痴呆的最常见类型，多梗死后痴呆占VD 40%～45%。多梗死后是否引起痴呆，梗死灶的部位，范围与痴呆的关系目前尚未澄清。1970年 Tomlinson 经尸解研究认为，痴呆的发生与梗死的部位无关，而与梗死的总体积密切相关，如梗死灶总体积 > 100ml，90%的患者就能发生痴呆。然而，目前更多的研究资料表明，VD的发生不仅与梗死灶的体积相关，而且与梗死灶的数目、部位密切相关。尽管多发小梗死灶体积小，神

经症状轻微，但因数量多，造成皮层下白质传导纤维多处断裂，因而可引起明显的痴呆。临床经验也表明，大面积的脑梗死或脑出血引起显著偏瘫，偏身感觉障碍，失语等症状，但幸存者一般并不痴呆，只有双侧受累，引起假性球麻痹后才有43.8%的患者出现痴呆。痴呆还与梗死灶的部位有关，日本小高弘子的病理研究发现，左半球梗死较右半球易发生痴呆。Kamayama报道多发额叶梗死灶60%导致痴呆，其他脑区的多发性梗死仅27%引起痴呆。孟家眉对多梗死痴呆的临床研究指出，多梗死后是否发生智能障碍，影响最大的因素是皮质病变，即脑萎缩的程度，其次是皮质下病变，第三位的才是脑梗死的体积。

多梗死后如何引发痴呆，目前还不清楚，有的患者梗死灶数量很多，不一定有痴呆，时常发生临床表现与影像学所见并不吻合。因此，痴呆的发生与很多因素有关，目前较为普遍的观点认为，痴呆的发生是由于多梗死后对某些中枢结构的损害以及影响了中枢之间的联系而导致痴呆。近来应用PET对局部脑血流和糖代谢的研究表明，多梗死痴呆患者的额叶、颞叶，尤其是丘脑、基底节等部位的脑血流及糖代谢率较其他部位显著下降，提示可能系皮质下结构联系中断所为，即大脑神经机能联系不能所致。

（二）大面积脑梗死

脑动脉主干闭塞，一次发病即可导致痴呆。

（三）关键部位梗死

角回、丘脑、基底前脑或大脑后动脉、大脑前动脉供血区梗死均可引起痴呆。

（四）低灌流

急性血流动力学变化如心脏骤停、脱水、低血压所致的分水岭脑梗死。

（五）小血管病变

腔隙状态、Binswanger病、CADASIL、脑淀粉样血管病。

1. 腔隙状态　又称多发性腔隙性脑梗死，这是由于大脑或脑干深部的终末细小动脉闭塞而引起的腔隙性小梗死，病理学上表现为直径在2~20mm的腔隙梗死灶，95%的病灶分布于基底节，脑桥和深部白质等皮质下部位。最常见于高血压、动脉硬化和糖尿病的患者，近年来发现经常与其他形式的脑损伤如大梗死，白质变性等同时存在。目前有报道认为多发性腔隙性脑梗死患者发展成VD的危险性至少是正常人群的5~25倍，其所致痴呆的临床表现主要为精神运动迟缓，注意力不集中，犹豫不决，精神不振等皮质下痴呆的表现。

2. Binswanger病　又称皮质下动脉硬化性白质脑病，是一组以慢性高血压脑动脉硬化，痴呆，头颅CT显示脑室周围白质低密度改变为特征的综合征，是VD的一个重要类型。在头颅CT，MRI应用于临床之前，Binswanger病被认为是一罕见的疾病，随着现代影像技术的发展，有关Binswanger病的报道明显增加，因而引起研究者的关注。

现在认为大脑半球白质在脑室周围为皮层长髓支和白质深穿支动脉的供血交界区（分水岭区），两者均为终末动脉，其间缺少血管吻合，血液循环相对较差。而且随着年龄的增长，上述血管常发生扭曲，盘绕和螺旋样改变。近来采用计算机对增龄有关的动脉扭曲进行分析发现，其血管阻力和维持灌注的最小压力阈都增加。因此当局部或全身血流量下降时，极易导致白质缺血。因此，至少从局部解剖学意义上来讲，白质应为选择性敏感区。此外，广泛的深穿支动脉硬化，管壁增厚，管腔狭窄，进一步导致白质缺血。现在认为白质改变的病理学基础为：①白质纤维的髓鞘肿胀或脱失，多灶性星形细胞增生，可同

时伴有轴突的破坏。电镜下可见髓鞘板层严重断裂，折叠和水波样，内板呈网状，局灶性小结节样增厚，轴突部分肿胀，破损，细胞器消失或完全空变，神经元核内染色质溶解或融合成团。②在白质深部形成多发腔隙性脑梗死或筛网状态。③深部白质区广泛的小动脉硬化。④脑室系统扩大，深部灰质核团萎缩，胼胝体变薄。有的学者认为胼胝体神经纤维减少与该病的智能障碍有关。通过免疫组化研究发现，大脑皮质神经突触小体的减少可能与 Binswanger 病患者的痴呆发生有关。对 Binswanger 病患者的尸解材料进行生化研究发现，脑室周围的组织蛋白脂质硷性髓鞘蛋白明显减少，微管蛋白明显减少，以及与脑室壁损害后脑脊液的泄漏有关。此外，脑脊液的循环障碍，血脑屏障的损害，深部白质的静脉回流障碍在发病机制中的作用有待深入研究。

3. 皮层下梗死和白质脑病伴常染色体显性遗传脑动脉病（cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy，CADASIL） 是 1977 年由 Sourander 等首先发现的一种特殊类型的脑血管病，此病患者缺乏通常脑血管病的危险因素，临床主要表现为有遗传倾向，中年起病的复发性皮层下卒中，偏头痛样的头痛，进行性皮质下痴呆和假性球麻痹，神经影像学及组织病理与 Binswanger' s 病相似。CADASIL 的发病机制目前尚不清楚，电子显微镜检查提示白质内的小血管内膜和基底膜正常，而中层明显变厚，沉积物含有胶原，弹性碎片和一种细胞外的颗粒电子密度物质。组织化学染色后，推测此种物质可能是酸性黏多糖。这种小动脉壁上颗粒沉积物的本质目前还不清楚，人们期望通过对于它的探索，能够对小动脉病变的发病机制研究有所突破。目前的研究认为，CADASIL 是一种常染色体显性遗传性疾病，用遗传连锁分析，把 CADASIL 的遗传基因定位于染色体 19q12 位点上，尚未克隆出 CADASIL 的编码基因，而编码家族性偏瘫性偏头痛的基因也位于第 19 对染色体上，这与 CADASIL 常见的偏头痛样发作之间的关系有待进一步研究。此外，其与 Binswanger' s 病之间具有相似的临床及影像学特点，二者之间的关系也有待进一步探讨。总之，目前对 CADASIL 的认识尚处于描述性阶段，还有许多有待今后的研究。

4. 脑淀粉样血管病 多见于老年人，原因不清，可能是一种自体免疫性疾病。病变血管主要是位于皮质和脑膜的小血管，淀粉样物质沉积在血管壁中，血管内膜增厚、管腔变窄或闭塞；或使血管扩张，管壁变薄，或形成粟粒状动脉瘤破裂出血。临床以反复脑叶出血多见，脑梗死少见，脑淀粉样血管病患者 30% 有痴呆。

（六）出血性脑血管病

脑出血、蛛网膜下腔出血后的正常颅压脑积水。

血管性痴呆既可累及大脑皮层，又可累及皮层下结构，是一种混合性痴呆。血管性痴呆同其他痴呆发病机制一样，其病变主要累及了边缘系统，神经介质也参与了其发病过程。血管性痴呆的确切发病机制仍未明了，脑血管病与痴呆的关系仍是一个未解之谜，对痴呆的最实质症状—智能障碍仍没有确实有效的治疗药物，在这一领域内仍有许多问题需要进一步探讨。

二、临床类型及表现

血管性痴呆的临床表现与病损部位、大小和次数有关，血管性痴呆的临床表现主要有两部分组成，一是构成痴呆的记忆障碍和精神症状，二是脑损害的局部症状和体征。血管

性痴呆起病急缓不一，缓慢起病者，近记忆力减退常为首发症状，并有情绪不稳、忧郁哭泣等，生活、工作能力下降，但人格保持良好。急性起病者常为关键部位或大面积的病变引起，也可能多次发作后，智能突然下降。脑血管病引起的脑损害依部位不同而出现相应的神经精神症状。下面根据临床亚型分述其临床表现。

（一）多发梗死性痴呆

1. 脑血管病高危因素，如高血压、糖尿病、高血脂等。

2. 反复发作的脑梗死引起的局灶性神经系统体征。

3. 进行性痴呆，可伴随脑梗死反复发生呈阶梯样发展。临床表现包括记忆力减退，定向力障碍，综合判断能力降低及精神症状。

4. 影像学检查显示多发性梗死灶。

（二）腔隙状态

又称多发性腔隙性脑梗死，95%的病灶分布于基底节，脑桥和深部白质等皮层下部位。脑血管病高危因素中与高血压的关系最为密切，临床上可出现反复发作的腔隙性脑梗死综合征，如单纯运动性轻偏瘫、单纯感觉性卒中、构音-拙手综合征、共济失调性轻偏瘫等。随着多发性腔隙性脑梗死出现痴呆、假性球麻痹，病情呈阶梯状进展。也有部分患者缺少反复发作的腔隙性脑梗死综合征，而逐渐出现痴呆。影像学检查显示多发性腔隙性梗死灶。

（三）Binswanger 病

是 VD 的一个重要类型，在头颅 CT，MRI 应用于临床之前，Binswanger 病被认为是罕见的疾病，随着现代影像技术的发展，有关 Binswanger 病的报道明显增加。临床表现与多发梗死性痴呆相似，但影像学检查不同。Binswanger 病患者头颅 CT 显示脑室周围白质边界不清的低密度改变，磁共振 T_2W1 显示双侧大脑半球皮质下及侧脑室旁多个大小不等的圆形、类圆形长 T_2 高信号病灶。

（四）CADASIL

本病具有家族遗传性，病因为 19 号染色体 Notchs 基因突变。临床特点有：①偏头痛：多于 30 岁以后起病，首次发病时间常早于卒中发作 10 年左右，此时 MRI 上可发现脑白质中有长 T_1，长 T_2 信号。②多发性皮质下梗死：多见于 40～50 岁，80%的患者有此症状，多出现腔隙性梗死综合征，亦可出现 TIA。③进行性痴呆和精神障碍：约 31%的患者出现进行性痴呆，多在 50～60 岁发生；约 20%出现精神障碍，如严重忧郁，躁狂，甚至自杀。④个别家族以癫痫发作为主要表现。

（五）丘脑性痴呆

是一种罕见的急性皮层下痴呆，双侧丘脑旁正中梗死是其发病基础。丘脑旁正中区由深穿动脉供血，前丘脑下丘脑旁正中动脉起源于大脑后动脉，偶儿双侧丘脑旁正中区由位于一侧的共同主干供血，一旦阻塞则引起双侧丘脑内侧梗死。尸解发现梗死累及丘脑腹前核、背内侧核、板内核及乳突丘脑束，它们都是边缘系统的重要结构。此外，中脑间脑交界处的红核前区或内侧纵束受累可引起垂直凝视和辐辏麻痹。主要的临床表现有：①脑血管病高危因素，如高血压、糖尿病、高血脂等。②典型表现为突然发病，深度木僵或昏迷，持续数小时或数天，然后逐渐清醒，但表情淡漠伴嗜睡。部分患者先有短暂性复视，然后再出现意识障碍。③柯萨克夫（Korsakoff）综合征是本病最常见、最显著的特征。患

者有遗忘症，常讲述一些并未发生过的事情，有时是极为荒谬的经历，以此填补遗忘了的那段时间的经历。另一种表现是淡漠无欲，思维迟钝，缺乏主动性。④垂直凝视麻痹与辐辏障碍：向下凝视麻痹几乎见于所有病历。⑤神经影像学显示双侧丘脑内侧腔隙性梗死。

（六）前脑基底病变性痴呆

前交通动脉瘤或大脑前动脉瘤破裂或结扎术后引起明显的智能衰退与行为异常。前交通动脉瘤或大脑前动脉瘤破裂后血管痉挛引起的脑梗死损害了前脑基底部的重要结构。这些结构包括下丘脑前部、隔核、终板、穹窿柱、胼胝体腹内侧与扣带回前部。主要的临床表现有：①蛛网膜下腔出血起病。②短暂性尿崩症，持续1～3周，多数自行缓解。③精神障碍多表现为嗜睡或躁动。随着病情的发展，人格改变逐渐明显，以淡漠、愚钝、行为怪癖及攻击行为常见。④遗忘症是本病的主要特征。患者能记住个别印象如姓名、职业及面孔等，但不能形成完整的记忆，患者常有虚构症，颇似Korsakoff综合征。⑤神经影像学显示：急性期蛛网膜下腔出血、继发性脑梗死、并发脑积水、脑血管造影证实动脉瘤。

（七）正常颅压脑积水

正常颅压脑积水是一个临床病理综合征，虽然多系交通性脑积水，但也包括一些不全梗阻性脑积水。临床表现为三联症：痴呆、下肢失用与尿失禁。神经影像学检查显示脑积水。

三、诊断与鉴别诊断

1. 根据血管性痴呆3个基本要素确定血管性痴呆的诊断。

三个基本要素是：①脑血管病；②痴呆；③痴呆的发生与脑血管病有一定关系，即痴呆发生在脑血管病后3个月以内（表23-1）。

表23-1 血管性痴呆的诊断标准

（根据NINDS/AIREN1993年制订的血管性痴呆诊断标准）

A. 临床很可能（Probable）标准
1. 通过临床及神经心理学检查有充分证据证明有痴呆，同时排除了由意识障碍、谵妄、神经症、严重失语及全身性疾病或脑变性病（老年性痴呆）所引起的痴呆
2. 有脑血管病的证据
①临床证明有脑血管病所引起的局灶性体征，如：偏瘫、中枢性舌瘫、病理征、偏身失认、构音障碍等
②CT或核磁共振证实有脑血管病的表现：多发性脑梗死和腔隙性脑梗死
③重要部位单一的脑梗死
3. 上述两种损害有明显的因果关系
①在明确的卒中后3个月内出现痴呆
②突然出现认知功能衰退，或波动样、阶梯样进行性认知功能损害
B. 临床支持很可能血管性痴呆标准
1. 早期出现步态异常（小碎步、慌张步态、失用及共济失调步态等）
2. 不能用其他原因解释的多次摔倒病史
3. 早期出现尿急、尿频及其他泌尿系统症状，且不能用泌尿系统疾病来解释
4. 假性球麻痹
5. 人格及精神状态改变：意志缺乏、抑郁、情感改变及其他皮层下功能损害，包括：精神运动迟缓和运用障碍

（续表）

C. 不支持血管性痴呆诊断标准
1. 早期发现的记忆力损害，且进行性加重，同时伴有其他认知功能障碍，且神经影像学上缺乏相应的病灶。
2. 缺乏局灶性神经系统体征
3. CT或核磁共振上无脑血管病损害的表现
D. 临床疑诊血管性痴呆标准
1. 有痴呆表现及神经系统局灶性体征，但脑影像学上无肯定的脑血管病表现
2. 痴呆与脑卒中之间缺乏明显的相互关系
3. 隐匿性起病，认知功能损害呈平台样过程，且有相应的脑血管病证据
E. 确定血管性痴呆诊断标准
1. 符合临床很可能诊断为血管性痴呆标准
2. 脑活检或尸检的病理证实有脑血管病的病理改变
3. 无病理性神经元纤维缠结及老年斑
4. 无其他可导致痴呆病理改变的病因
F. 为研究方便，依据临床、影像学及病理学特点，血管性痴呆可分为下列几种亚型：皮层型、皮层下型、Bingswanger's病及丘脑痴呆

2. 血管性痴呆各亚型之间的鉴别诊断参照临床表现和神经影像学检查。

3. 血管性痴呆与其他类型的痴呆鉴别参阅第二节 Alzheimer 病。

4. 脑白质疏松症与 Bingswanger 病 脑白质疏松症是一个放射学术语，指脑室周围或皮质下区（半卵圆窝中心）CT 上弥漫性低密度带或磁共振 T_2 加权像上弥漫性高信号。人们普遍认为脑白质疏松症是多种神经系统疾病表现的非特异性影像学改变，其临床意义与痴呆密切相关。脑白质疏松症的发病机制尚未完全清楚，根据文献报道，脑白质疏松症与缺血损伤的相关性最大，其次与脑脊液循环障碍及血脑屏障的通透性改变有关。脑白质疏松症的临床表现除了原发病的症状外，尚有痴呆、下肢功能障碍、尿失禁和锥体束损害。虽然脑白质疏松症与 Bingswanger 病之间都有痴呆和相似的影像学改变，但二者是两个不同的概念。脑白质疏松症是一个放射学概念，Bingswanger 病是一个临床概念。只有当脑白质疏松症是由血管病变引起，而且临床上具有痴呆表现时才能诊断 Bingswanger 病。

四、治疗及预后

（一）对因治疗

血管性痴呆的病因是脑血管病，防治脑血管病是治疗血管性痴呆最根本的方法。

（二）对症治疗

血管性痴呆除对因治疗外，对症治疗包括抗精神病药、神经介质替代剂、神经营养因子和神经细胞保护剂，参阅第二节 Alzheimer 病。

（三）预后

血管性痴呆属脑血管病的晚期阶段，一旦出现痴呆，缺乏有效的治疗方法，因此预后不良。

临床病例讨论

病例 1

病历摘要　女性，61 岁。7 年前突然右侧肢体无力，急入某市级医院行脑 CT 检查，诊断脑梗死。住院治疗近 2 个月，疗效欠佳，转入某省级医院又治疗月余，肢体恢复仍不理想。4 年前又一次犯病，右侧肢体无力加重，去某省级医院，脑 CT 诊断仍为脑梗死，治疗月余。3 年前出现记忆力下降，主动性语言减少，病情逐渐加重。2 年前出现强哭强笑、喝水呛咳。1 年前大小便失禁，生活完全不能自理，近两个月右侧肢体无力加重入院。既往史：发现多囊肾 7 年，糖尿病史 4 年。个人史及家族史无特殊。入院查体：体温 36.5℃，脉搏 76 次/min，呼吸 19 次/min，血压 120/90mmHg。内科查体无明显异常。神经科查体：痴呆貌，强哭强笑，语言不清，伸舌困难。右侧肢体肌张力升高，右上肢肌力 0 级，右下肢肌力 Ⅰ 级，腱反射右 > 左，右侧 Babinski（+）。简易精神检查（MMSE）：12 分（小学文化正常应大于 20 分），Hachinski 评分 > 7 分。实验室检查：血糖及肾功均在正常范围内。脑 CT：双侧基底节多发性腔隙性梗死，脑室周围弥漫性低密度灶，脑萎缩。

治疗经过　住院后给以抗血小板、促代谢药治疗 17 天，右侧肢体肌力恢复到 Ⅱ - Ⅲ°，认知功能无明显改善。

讨论　本病例老年女性，有糖尿病史 4 年。病史中首先发生两次脑梗死后出现痴呆，很容易诊断血管性痴呆。脑 CT 显示：双侧基底节多发性腔隙性梗死，脑室周围弥漫性低密度灶，脑萎缩。其中腔隙性梗死虽称多发性，但数量不多（左 2、右 1，直径约 5mm）；脑萎缩程度为轻度，二者均不能解释患者临床表现。CT 上突出的是脑室周围弥漫性低密度，因此诊断 Bingswanger 病（皮质下动脉硬化性白质脑病）。本病例痴呆发生在第二次脑梗死 1 年后，而不是 3 个月以内。这一点似乎不支持血管性痴呆，但这正是 Bingswanger 病的一个特点。Bingswanger 病是血管性痴呆的一个特殊类型，是由于大脑皮层下小动脉硬化缺血造成的弥漫性白质变性。临床特点多在 50 岁以后，有多年高血压或糖尿病史，起病缓慢，进行性智力衰退。开始多表现近记忆力减退，定向力障碍，最后发展为大小便失禁，生活完全不能自理，还可出现假性球麻痹、偏瘫及癫痫等。本病例是一个比较典型的 Bingswanger 病。

本病例根据临床表现和影像学特征可以排除变性痴呆—Alzheimer 病、额颞痴呆、Lewy 包涵体痴呆：卒中病史，偏瘫体征，Hachinski 评分 > 7 分，脑 CT 显示脑室周围弥漫性低密度。本病例也不支持多灶梗死性痴呆，虽然痴呆前有两次卒中，但痴呆发病距第二次卒中 1 年，因此不能肯定二者有因果关系，另外影像学不支持多发梗死性痴呆。本病例仅根据临床不能排除混合性痴呆即血管性痴呆合并 Alzheimer 病，是否为混合性痴呆，只能依靠病理。

病例 2

病历摘要　男性，79 岁。4 年前突然双眼视力下降伴四肢无力，急行脑 CT 检查，诊断双侧枕叶梗死。当时查体双眼 1.0 米数指，四肢肌力Ⅳ级，双下肢病理征（±）。按脑血管病治疗 40 余天，双眼视力恢复至 0.1，四肢肌力正常。发病后 2 个月出现记忆力下降，以近记忆力为主。两年前双眼视力又突然下降，仅有光感，脑 CT 检查双侧枕叶软化灶，与上次脑 CT 相比无明显变化。按血管病治疗 10 余天，双眼视力无明显好转，并再次

出现四肢无力（肌力Ⅱ级），再行脑CT检查多发性脑梗死（双侧枕叶、双侧基底节），脑萎缩。虽经治疗，双眼视力和四肢肌力恢复不理想。第三次脑梗死后，记忆力下降由近记忆力影响到远记忆力，并出现计算力障碍。病情逐渐加重，出现喝水呛咳，大小便失禁，生活完全不能自理。近半月因发热、咳嗽收入急症室治疗。既往史：高血压4年，否认糖尿病。个人史及家族史无特殊。入院查体：体温38.5℃，脉搏85次/min，呼吸25次/min，血压140/90mmHg。内科查体：呼吸急促，双肺呼吸音粗，双肺底可闻及湿啰音。神经科查体：痴呆貌，查体不合作。鼻饲饮食，无自发语言。脑神经外观无明显异常，双侧瞳孔等大（3.5mm），光反射（+）。四肢肌张力增高，无自主活动，四肢腱反射活跃，双下肢Babinski（+）。简易精神检查（MMSE）无法检查，Hachinski评分>7分。实验室检查：血糖、血脂、肝功、肾功均在正常范围内。

治疗经过 经用抗生素治疗一周，体温下降，呼吸症状改善，认知障碍无变化出院。

讨论 本病例老年男性，高血压史4年。根据血管性痴呆诊断3要素：脑血管病、痴呆及痴呆的发生与脑血管病有因果关系（痴呆发生在脑血管病后三个月以内），诊断血管性痴呆不困难。血管性痴呆的何种类型，可根据下列特点诊断多发梗死性痴呆：①记忆力障碍发生在第一次卒中后2个月。②随着第二、三次卒中的发生痴呆呈阶梯样进展，最后发展为生活完全不能自理。③脑CT：多发性脑梗死（双侧枕叶、双侧基底节），脑萎缩。

鉴别诊断 本病例根据临床表现和影像学特征可以排除变性痴呆—Alzheimer病、额颞痴呆，Lewy包涵体痴呆：卒中病史，四肢瘫体征，Hachinski评分>7分，脑CT显示多发性脑梗死。本病例的首发症状是视力障碍伴有四肢无力，需与多发性硬化相鉴别，下列几点可排除多发性硬化：①年龄偏大，超过了多发性硬化的好发年龄10~50岁。②4年内三次卒中样发作，与多发性硬化的多灶性和波动性不同。③最重要的一点是影像学不符合多发性硬化的诊断。另外，诊断中须要注意的是第一次卒中发作中，脑CT显示双枕叶梗死，如何解释四肢无力的症状？双枕叶梗死提示椎基动脉系统病变，患者可能同时有脑干损害，可惜患者未作头颅MRI检查。第二次卒中发作双眼视力明显损害，脑CT上无明显病灶系脑CT检查在发病后24小时之内。此病例属血管性痴呆晚期，预后欠佳。

（韩恩吉）

第四节 额颞痴呆

这是一组以行为障碍为主而记忆损伤次之的变性痴呆，其病理、临床表现、神经心理及影像学等方面与Alzheimer病有所不同，被命名为额颞痴呆（frontotemporal dementia，FTD）。额颞痴呆包括额叶变性型、运动神经元病型及Pick型。Pick型即Pick病，过去认为Pick病是一个单独的疾病。1994年瑞典Lund和英国Manchester研究小组共同发表了一份关于“额颞痴呆的临床及神经病理学标准”，从而澄清了Pick病在额颞痴呆中的位置，现在认为Pick病是额颞痴呆的一个类型。

一、病因与发病机制

额颞痴呆属于中枢神经变性痴呆，家族性病例与散发性病例并存，遗传学特点为异质性。目前病因未明，发病机制不清。

二、病 理

(一) 额叶变性型

大体解剖，轻度对称性额叶及前颞叶脑回萎缩，脑室系统扩大，一般无纹状体、杏仁核或海马的萎缩。镜下，微空泡形式和轻到中度的星形胶质细胞增生见于Ⅰ～Ⅲ层；神经元萎缩或缺失出现于Ⅱ和Ⅲ层；有时见少量的营养不良性轴突。无Pick小体或Lewy体。白质区见轻到中度的星形胶质细胞增生，主要发生于皮质下U形纤维，而深部白质的改变轻微，这些白质区的改变与灰质病变相关。

(二) 运动神经元病型

脑部的病理改变与额叶变性型相同，并存在脊髓运动神经元变性，主要影响颈和胸段，最明显的细胞缺失出现于灰质内侧细胞柱。该型许多患者还有明显的黑质细胞缺失。

(三) Pick型

局限性脑叶萎缩与额叶变性型类似，独特的病理特点是皮质小型神经元中可见嗜银包含体即Pick小体。电镜下Pick小体有两种丝状结构组成，一种系直径15nm的直丝，另一种为两条13nm丝状结构相互缠绕而成的螺旋状结构，两种结构互相排列。萎缩区白质胶质细胞增生。

三、临床表现

(一) 临床特点

1. 发病年龄　发病在65岁以前，在一级亲属中可有相似患者。

2. 行为障碍　隐袭起病，缓慢发展，早期自知力及社会意识丧失。患者不注意卫生或表现小偷行为；有抑制力解除的早期征象，如无节制的性活动，暴力行为等；心理固化(rigidity)和固执；口欲过度，如暴食，大量吸烟，酗酒；刻板和重复行动；利用(utilization)行为，如对环境中物体的无节制的探寻；注意力涣散；冲动；洞察力早期丧失。

3. 情感症状　抑制解除，焦虑，过度悲伤，自杀和固定观念，妄想；疑病，古怪的躯体关注(preoccupation)。上述症状出现于早期且逐渐消失。后出现情感冷漠，缺乏同情心；表情缺乏。

4. 言语障碍　言语进行性减少；言语刻板；模仿言语及持续性言语；后期则出现缄默。

5. 记忆障碍　早期即可出现记忆障碍，但临床上常用的简明精神状态检查(MMSE)和Mattis痴呆等级量表得分在一段时间内仍保持在正常范围。记忆损害研究发现，疾病早期已有顺行性遗忘。Alzheimer病的言语记忆和空间记忆均受损，而额颞痴呆则无空间记忆的缺陷，据此可以与Alzheimer病相鉴别。

6. 体征　患者可有躯体征，如早期出现原始反射及大小便失禁。晚期出现运动减少，肌强直及震颤；低血压和血压不稳。运动神经元病型可出现球麻痹，肌无力，肌束震颤等运动神经元病征象。

(二) 电生理及影像学

脑电图正常是额颞痴呆的一个显著特征，并可依此与Alzheimer病、血管性痴呆及Creutzfeldt－Jakob病鉴别。

疾病早期，CT或MRI可以正常或有不对称的额叶及颞叶前份萎缩，即使到疾病晚期脑萎缩仍以额及颞前区为主，很少累及颞叶中份。

额颞痴呆的SPECT和PET的研究同样显示选择性额及颞区的血流减少，而顶叶和枕叶血流相对完好。

四、诊断与鉴别诊断

（一）诊断要点

①发病在65岁以前，在一级亲属中可有相似患者；②隐袭起病，缓慢发展，行为障碍为主而记忆损伤次之；③患者可有躯体征，运动神经元病型可出现球麻痹，肌无力，肌束震颤等运动神经元病征象。部分患者可出现运动减少，肌强直、震颤等锥体外系体征；④脑电图正常；⑤CT或MRI显示叶及额颞叶前份萎缩；⑥最后确诊及分型须依靠病理。

（二）鉴别诊断

额颞痴呆须与Alzheimer病、血管性痴呆、Lewy包含体痴呆等鉴别，鉴别诊断参阅本章第二节Alzheimer病。

五、治疗及预后

目前尚无特异性治疗方法。可参照Alzheimer病的治疗试用对症治疗、神经介质替代剂、神经营养因子和神经细胞保护剂。

（韩恩吉）

第五节 Lewy包涵体痴呆

Lewy包涵体痴呆（dementia with Lewy body，DLB）系中枢神经系统变性病，临床主要表现为进行性痴呆、帕金森综合征及以视幻觉为突出代表的精神症状。病理特征为大脑皮层及皮层下核团弥散分布Lewy包涵体（Lewy body，LB）。1961年Okazaki等首先描述了2例患者的临床及病理改变，1995年第一届Lewy包涵体痴呆国际工作会议统一了该病命名，称为Lewy包涵体痴呆。许多西方学者认为老年期痴呆中，Lewy包涵体痴呆仅次于Alzheimer病而居于第二位。我国虽有少数Lewy包涵体在脑内分布的病理报告和个别病例的报道，但目前尚缺乏系统的、详细的临床病理资料。

一、病　　理

Lewy包涵体（LB）是胞浆内球形的、嗜伊红神经原性包涵体，分为脑干型LB和皮质型LB。脑干型LB直径多数在15μm以上，极嗜伊红，有球形玻璃样致密的核心，环绕清晰的苍白“晕圈”，分布于脑干核团（黑质、蓝斑）、Meynert基底核、下丘脑。皮质型LB直径小，较少嗜伊红，缺乏清晰的“晕圈”，用传统HE染色难以识别，应用针对泛素（ubinquitin）的抗体作免疫组化染色，其敏感性比HE染色增加2倍。皮质型LB见于较深层的中型、小型非锥体神经元中，多见于扣带回、脑岛皮层、杏仁核和额叶皮层。常规免疫组化染色时，在LB中没有发现Tau蛋白。DLB大多数有Alzheimer病的病理特点，如散在的老年斑，及神经原纤维缠结，但比Alzheimer病要轻。最近发现α-突触核蛋白（α-

synuclein）是LB的成分之一，这是一种突触前神经末梢蛋白，在DLB、帕金森病的LB中异常积聚，其标记阳性的LB中，泛有素、synaptophysin和神经微丝（非Tau蛋白）标记亦阳性，而Tau蛋白标记阴性。

DLB认知功能障碍的生理基础复杂，它与LB数、胆碱乙酰转移酶（choline acetytransferance，ChAT）活性、Alzheimer病理改变等有关。LB积聚和ChAT耗竭产生DLB的中度痴呆．加上AD病理改变，则DLB的痴呆程度更加明显。

二、临床表现

DLB临床表现有三大组症状：波动性的进行性痴呆，自发性帕金森综合征的运动特征和精神症状。DLB可以痴呆或锥体外系症状起病，多在60岁之后起病，以锥体外系症状起病者，起病较早。男性多于女性，且预后差。

（一）痴呆

DLB患者的痴呆早期较轻，主要影响远事记忆，而Alzheimer患者主要影响近事记忆。与痴呆程度相同的Alzheimer患者相比，DLB患者在视空操作、执行功能、解决问题能力、言语流畅性方面受累更严重。DLB患者有皮质性痴呆特征（如失语、失用、失认），也有皮质下痴呆特征（如注意力减退和言语流畅程度受损）。

DLB患者认知障碍的一个重要特征是波动性，表现在定向、记忆、行为和言语，尤其是注意力和警觉性等方面的波动。这种波动性可在一天之内或数天之间。有的可白天过度嗜睡及行走时短暂意识障碍，并在无刺激环境中加重，而在新奇环境中反应及言语改善，但这种改善持续时间短暂。

（二）帕金森综合征运动特征（motor Parkinsonism，MP）

在DLB中，50%以上有帕金森综合征运动特征，锥体外系症状可以是某些患者的起始表现，与原发性帕金森病很难区分，且均对左旋多巴有效。运动迟缓、肌强直多见；低音调言语、面具脸、前倾姿势、慢细碎步态亦不少见；静止性震颤和症状的左右不对称性较为少见。Mckeith等建议，若在锥体外系症状后12个月内出现痴呆，可能为DLB；超过12个月者，宜诊断为帕金森病合并痴呆。DLB自发出现的帕金森综合征多数提示预后不良。

（三）精神症状

精神症状见于绝大多数DLB患者，以视幻觉最多见，谵妄及抑郁也不少见。视幻觉可反复发生，形式完整，内容具体。患者对其反应有害怕、愉悦或漠不关心，并有一定认知力。谵妄多有固定的、复杂、希奇古怪的内容。DLB谵妄发生率比Alzheimer病和帕金森病均高。抑郁发生率高于Alzheimer病，而与帕金森病无区别。

其他临床表现如对精神抑制药副反应的高敏感性亦是DLB的一个特征。在最近一个前瞻性研究中提示，DLB痴呆患者使用精神抑制药后，智能衰退更快，这可能与精神抑制药的抗胆碱能作用，使注意力减低有关。但皮质Lewy小体病理并不能解释精神抑制药与智能的更快减退有关。另还有反复摔倒，晕厥和短暂意识丧失等表现。

实验室检查：影像学检查无特异性，仅有鉴别诊断意义。DLB患者早期脑电图可发生非特异性改变。SPECT检查，DLB患者有双颞叶皮层低灌注，也可有枕叶低灌注。另外患者脑脊液中高香草酸明显降低。

三、诊断与鉴别诊断

（一）诊断

根据1995年第一届DLB国际会议上提出的标准，其诊断的中心特点是进行性加重的、影响正常社会社交和职业能力的认知功能减退。以下诸特征中有两点可拟诊DLB：①波动性的认知障碍伴明显注意和警觉改变；②反复发作形式完整、内容具体的视幻觉；③自发性帕金森综合征的运动特征（表23-2）。

表23-2　Lewy体型老年性痴呆的诊断标准

1. 累及记忆和高级皮层功能的波动性认知障碍。反复用认知量表或日常生活能力检测可确定其认知障碍。其波动性像谵妄那样以发作性迷乱和清醒期相交替为特征
2. 至少有下列之一：
   ①常伴有妄想的视或听幻觉
   ②轻度锥体外系特征或对神经安定药敏感综合征
   ③反复找不到原因的跌倒或短暂的意识模糊或丧失
3. 有波动，但与谵妄不同，其临床特征持续一较长的时期（数以周或月计）
4. 通过适当的检查和观察，除外了可引起其波动性认知障碍的躯体性疾病
5. 脑影像学检查无脑缺血或结构性损害的证据，否认有卒中史

（二）鉴别诊断

DLB需要与Alzheimer病、血管性痴呆、额颞痴呆、帕金森病、Creutzfelde－Jacob病、进行性核上性麻痹相鉴别。

1. 与Alzheimer病、血管性痴呆和额颞痴呆的鉴别参阅本章第二节Alzheimer病。

2. 帕金森病　DLB锥体外系症状可以是某些患者的起始表现，且均对左旋多巴有效，与原发性帕金森病很难区分。静止性震颤和症状的左右不对称性较帕金森病少见。帕金森病早期不出现痴呆，若锥体外系症状后12个月内出现痴呆，可能为DLB；超过12个月者，宜诊断为帕金森病合并痴呆。

3. Creutzfelde－Jacob病　本病又称亚急性海绵状脑病、皮层—纹状体—脊髓变性，现在认为属朊蛋白病。中年起病，以迅速进行性痴呆为突出表现，可伴有锥体束、锥体外系及小脑受累征象，若脊髓受累可见广泛肌萎缩。此病另一个临床特点是持续进展，多在1年内死亡。确诊依靠病理学检查发现脑组织海绵样变性。

4. 进行性核上性麻痹　一种原因未明的中枢神经变性病，主要累及皮层下结构，包括苍白球、丘脑底核、中脑的红核、黑质及导水管周围灰质。主要的临床表现是：①50～70岁发病，表现为运动减少、肌强直、偶见震颤的帕金森综合征。②特征性的核上性眼球运动障碍，特别是垂直运动障碍（尤其向下）。③假性球麻痹。④轻、中度痴呆。⑤影像学检查：脑干、小脑局限性萎缩。

四、治疗及预后

对DLB的治疗是对症处理，包括提高记忆力（如用增加胆碱能系统功能药物，包括毒蕈碱乙酰胆碱M_1受体激动剂和胆碱酯酶抑制剂，如盐酸多奈哌齐），抗帕金森症状（小剂量多巴制剂，如美多巴），治疗精神症状（精神抑制药改善幻觉，5－羟色胺再吸收

抑制剂抗抑郁)。

DLB 系中枢神经系统变性病，目前尚无特异性治疗，预后较差。自然病程在 1~20 年之间，多数学者认为 DLB 较 AD 病程短而进展迅速。

（韩恩吉）

第六节　弥漫性神经原纤维缠结伴钙化症

弥漫性神经原纤维缠结伴钙化症（diffuse neurofibrilary tangles with calcification，DNTC）是近来发现的一种少见的变性痴呆，到目前为止仅有 28 例报道，曾被称为“皮克病合并阿尔茨海默病”、“非阿尔茨海默病和非皮克型痴呆伴 Fahr 综合征”。“非阿尔茨海默病和非皮克型痴呆伴 Fahr 综合征”概括了本病的特点，即临床表现与 Alzheimer 病相似—皮层性痴呆；影像学与 Pick 病相似—颞叶和额叶占优势的脑萎缩，但同时有 Fahr 综合征的特征—脑内广泛钙化；病理学表现大脑皮质含大量神经原纤维缠结，但是没有老年斑和皮克小体。

一、病因与发病机制

DNTC 是一种病因和发病机制不明的变性痴呆。最近已将伴有 Tau 蛋白异常的疾病统称为 Tau 病（tauopathy)，DNTC 也因为广泛存在神经原纤维缠结而属于 Tau 病的一种。DNTC 和 Tau 蛋白异常也出现于神经胶质细胞中，但由于缺乏特异性，因此认为 DNTC 系原发性神经元变性疾病。DNTC 的主要病理变化神经原纤维缠结与 Fahr 病样钙化之间的关系也不明。曾有人提出高血压所致的血管变化可能为的弥漫性神经原纤维缠结伴钙化症的本质。然而，已报道的病例多数并无高血压。目前，DNTC 的病因和发病机制尚未明了，有待积累病例进一步研究。

二、病　　理

DNTC 大体解剖上与 Pick 病相似，呈现局限性脑萎缩，特别以颞叶为显著，其次为额叶。但萎缩的范围比 Pick 病广泛，包括海马区域在内的颞叶皮质和白质，颞叶白质的萎缩导致侧脑室下角扩大。镜下有以下特征：

(一) 变性

重度萎缩的部位镜下可见皮质全层出现严重的神经元脱失，海绵状态以及大量星形胶质细胞增生。萎缩较轻的皮质中同样的变化可出现于皮质的第 2~3 层。这些所见为变性疾患共同的非特异性变化。

(二) 神经原纤维缠结

神经原纤维缠结是 Alzheimer 病的病理特征之一，DNTC 与 Alzheimer 病相似，大脑皮质含大量神经原纤维缠结。这些神经原纤维缠结与 Alzheimer 病具有相同的特点：①分布区域相同，多出现在海马、杏仁核、Meynert 基底核及下丘脑。②电子显微镜下同样是由双股螺旋状细丝构成。③免疫组化显示抗 Tau 蛋白染色阳性。因此，DNTC 与 Alzheimer 病的神经原纤维缠结有着共同的抗原性。

(三) 钙沉着

DNTC的病理特征之一为病理性钙沉着，实际上是病变蛋白（含有丰富蛋白的血管渗出物）的沉着，因此称为假性钙化。钙化部分是假性钙化的继发性钙沉着，其化学成分为糖蛋白和酸性黏多糖为基质的钙和铁的沉着。钙沉着常见于大脑皮质和白质、小脑皮质、苍白球、小脑齿状核。DNTC钙沉着的分布特点和化学性质与Fahr病是一致的，但程度较轻。这种钙沉着对脑组织的损害较轻，但是其出现在疾病的早期，因此CT有重要诊断意义。

（四）无老年斑和Pick小体

这一病理特点使DNTC区别于Alzheimer病和pick病。另外，约半数病理解剖病例报道伴有脑梗死灶以及白质血管出现玻璃样小动脉硬化。

三、临床表现

（一）临床特点

DNTC是一种少见的变性痴呆。到目前为止，28例报道中23例系病理报道，仅5例临床病例报道。DNTC绝大多数老年前期发病，平均发病年龄54岁（42～68岁），平均死亡年龄62.9岁（48～79岁），平均病程10.2年（3～24年），男女患者比例为1.0∶3.7，以女性为多。所报道的28例均无家族史。DNTC临床经过比Alzheimer病和pick病缓慢，也可分为早期、中期和晚期。

早期：首发症状和早期经过与AD相似，多以遗忘发病，缓慢出现进行性的铭记和记忆障碍。部分患者以精神症状发病，表现为性格变化，易激惹、反社会行为、不洁行为、幻觉和妄想等。由于精神症状明显，临床上常被诊断为pick病。一般情况下病程缓慢，空间定向力尚好。

中期：随着病情的加重，可出现高度的记忆障碍以及明显的定向和认知障碍。与AD不同的是失用，视觉空间失认和结构性失用等大脑局灶性症状在DNTC中不明显。言语障碍表现为语量减少，遗忘性失语，有时还表现有感觉性失语，重复和刻板语言。从早期开始的pick病样人格变化，易激惹、攻击性、多动以及徘徊等颞叶症状不如pick病严重，没有不知羞耻的行为。另外也可出现疏懒、淡漠、自发性低下等额叶症状。颞叶症状和额叶症状可同时出现。

晚期：本病伴随的神经症状较少。从中期开始可出现肌强直、震颤、碎步以及动作缓慢等帕金森症状。末期可出现吞咽困难、原始反射、四肢屈曲、完全失语以及卧床不起，最终呈去皮质状态。这种末期的临床表现像Alzheimer病和pick病一样，因此DNTC也是皮质性痴呆。

（二）实验室检查

头部CT和MRI检查所见为颞叶和额叶占优势的脑萎缩以及两侧的基底核和小脑齿状核的钙化。单光子发射计算机断层摄影术（SPECT）和正电子发射体层摄影术（PET）检查表现为颞叶和额叶脑血流量减少。EEG检查除弥漫性慢波以外无特异变化。血液生化学检查无明显异常，血清中的钙和磷正常。内分泌检查显示甲状旁腺功能正常。

四、诊断与鉴别诊断

（一）DNTC临床诊断标准

①老年前期以记忆障碍发病。②缓慢进行性加重的皮质性痴呆。③神经放射线学的特

征为颞叶和额叶占优势的局限性脑萎缩以及 Fahr 病样钙化。④血清中的钙和磷正常。因此，结合其临床和神经放射线学的特征可以做出临床诊断。确诊须依靠病理检查。

（二）鉴别诊断

1. Alzheimer 病和额颞痴呆　DNTC 临床上难与 Alzheimer 病和额颞痴呆鉴别，神经影像学的 Fahr 病样钙化可与 Alzheimer 病和额颞痴呆区分。

2. Fahr 病　DNTC 的痴呆表现和脑内多灶钙化与 Fahr 病相似，以下特点可帮助鉴别：①Fahr 病常有家族史；②Fahr 病常有锥体外系统受损的表现；③Fahr 病神经放射学缺少颞叶和额叶占优势的局限性脑萎缩。

五、治疗及预后

DNTC 是一种病因和发病机制不明的变性痴呆，目前尚无特异性治疗。治疗参阅 Alzheimer 病的治疗。预后欠佳，但临床经过比 Alzheimer 病和 pick 病缓慢，自然病程平均 10 年左右。

（韩恩吉）

参考文献

1. 吴育锦，贾礼明，隋邦森主编．神经疾病 CT 检查与临床诊疗．石家庄：河北科学技术出版社，1987.363～402
2. 孟家眉主编．神经内科临床新近展．北京：北京出版社，1994.515～533
3. 盛树力主编．老年性痴呆：从分子生物学到临床诊治．北京：科学技术文献出版社，1998，1～88
4. 王文敏，王毅，王荪．额颞痴呆．国外医学神经病学神经外科学分册，1998，25（6）：268
5. 王亮，吕传真．Lewy 小体痴呆．国外医学神经病学神经外科学分册，1998，25（6）：286
6. 韩恩吉，韩淑英．Alzheimers 病的病因研究．国外医学神经病学·神经外科学分册，1997，24（3）：145
7. 韩恩吉，耿佃盛．Alzheimers 病的治疗进展．国外医学神经病学·神经外科学分册，1997，24（5）：255
8. 韩恩吉，韩淑英，李大年．淀粉样蛋白（β－AP）和 Alzheimers 病（AD）．临床神经学杂志，1999，12（3）：191
9. 张明远．老年期痴呆的流行病学概况．实用老年医学，1996，10（3）：97～99
10. Selkoe JD. Amyloid protein and Alzheimer disease. Scientific American, 1991, 265 (5): 68
11. Kang J, Lemaire HG, Unterbeck A, et al. The precursor of Alzheimer disease amyloid A4 protein resembles a cell－surface receptor. Nature, 1987, 325: 733
12. Emre M, Geula C, Ransil BJ, Mesulam MM. The acute neurotoxicity and effects upon cholinergic axons of intracerebrally injected beta amyloid in the rat brain. Neurobiol Aging, 1992, 13: 376
13. Forioni G, Chiesa R, Smiroldo S, et al. Apoptosis mediated neurotoxicity induced by chronic application of beta amyloid fragment 25－35. NeuroReport, 1993, 4: 523
14. Mullan M, Crawford F. Genetic and molecular advances in Alzheimer disease. Trends Neurosci, 1993, 16: 398
15. Joseph R & Han E. Amyloid beta－ protein fragment 25－35 causes activation of cytoplasmic calcium in neurons. Biochem Biophys Res Commun, 1992, 184 (3): 1441
16. Bondareff E, Wischik CM, Novak M, et al. Molecular analysis of neurofibrillary degeneration in Alzheimer's disease. Am J Pathol, 1990, 137: 711
17. Break H, Break E. Neuropathological staging of Alzheimer－related changes. Acta Neuropathol, 1991, 82: 239

18. Ogomoti K, Kitomoto T, Tateishi J, et al. β – protein amyloid is widely distributed in the CNS of patients with Alzheimer's disease. Am J Pathol, 1989, 134:243

19. Khachaturian ZS and Radebaugh TS. Alzheimer's Disease Cause (s), Diagnosis, Treatment, and Care. New York: CRC Press, 1996, 4

20. Pohjasvaara T, Erkinjuntti T, Ylikoski R, et al. Clinical determinants of poststroke dementia. Stroke, 1998, 29 (1) :75

21. Koliatsos VE. Biological therapies for Alzheimer's Disease: focus on trophic factors. Crit Rew Neurobiol, 1996, 10:205

第二十四章　脑神经疾病

本章重点叙述单发脑神经疾病，对其发病机制、临床表现、治疗方法等方面进行阐述。

第一节　三叉神经痛

三叉神经痛（trigeminal neuralgia，TN）是一种三叉神经分布区内短暂的、反复发作的剧痛。通常分为原发性三叉神经痛和继发性三叉神经痛。原发性三叉神经痛一般无三叉神经受损的体征，临床检查也无相关的器质性损害的发现。继发性三叉神经痛除临床表现疼痛外，尚有三叉神经本身或周围组织病变的损害体征。

一、病因与病理

原发性三叉神经痛的病因及发病机制在目前尚无一致意见。但是，在1959年Gardner首先发现用解除神经根压迫的方法来治疗三叉神经痛有效。1962年他提出了血管神经根压迫的病因学说。1976年Jannetta详细地阐述了血管压迫的概念，三叉神经痛与偏侧面肌痉挛都是由于相应的脑神经根部受到血管搏动性压迫所致。该部位为中枢和周围髓鞘的移行区域，长度为0.5cm～1.0cm。移行部分由于髓鞘结构的变化，对外来刺激的敏感性大大提高。椎—基底动脉系血管的解剖发育异常或退行性变所致的血管迂曲、异位与三叉神经根部接触或压迫成为三叉神经痛的主要病因。但仍有相当多的患者，特别是青少年发病的患者，其病因是由于颅底静脉的发育不良而导致18岁之前即发生三叉神经痛的症状。

除了血管压迫外，在外科手术中发现尚有多种机械性压迫因素存在。如胆脂瘤、脑膜瘤、听神经瘤、蛛网膜炎以及蛛网膜黏连等。

过去认为原发性三叉神经痛并无特殊病理改变。近来有人在治疗三叉神经痛患者做感觉根切断术时进行活检，发现有些纤维脱髓鞘或髓鞘增厚，轴突变细或消失。也有人发现部分患者颅后窝小团异常血管压迫三叉神经根或延髓外侧面，手术后痊愈。近年来，许多医学影像学的研究也证实了三叉神经根受压在此病中起了非常重要的作用。可能此类致病因素使三叉神经脱髓鞘而产生异位冲动或伪突触传递所致。

由于三叉神经痛多发于50岁以上的人群，常合并脑动脉粥样硬化，故有人提出反复发作的动脉缺血可使三叉神经节的细胞发生变性而导致三叉神经痛的发作。

三叉神经痛以发作性、短暂性、有触发点以及应用抗癫痫药物有效等临床表现为特征。故有人认为三叉神经痛是一种感觉性癫痫发作，发作部位可能在丘脑—皮质—三叉神经脊束核。上述结构长期受到某些慢性刺激，而产生过度兴奋的冲动，使各级中枢均处于兴奋状态。当有低兴奋刺激时也可诱发疼痛。

单纯疱疹病毒感染在三叉神经痛的发病中也起了十分重要的作用。有报道在半月神经

节发现有单纯疱疹病毒感染。

继发性三叉神经痛的发病机制较为单纯，所有在三叉神经走行范围内的病理因素均可导致继发性三叉神经痛。并在临床上可发现其相应的临床体征。

二、临床表现

原发性三叉神经痛：70%～80%病例发生于40岁以上。女性略多于男性，约3:2，大多为单侧。以面部三叉神经一支或几支分布区内突发的短暂剧痛为特点。可长期固定在某一支，尤以第二、三支多见，亦可两支同时受累。疼痛以面颊、上、下颌或舌最明显；口角、鼻翼、颊部和舌等处最为敏感，轻触即可诱发，故有“触发点”或“扳机点”之称。疼痛可引起反射性面肌抽搐，口角牵向患侧，并有面红、流泪和流涎，称痛性抽搐（tic-douloureux）。严重者洗脸、刷牙、说话、咀嚼等都可诱发疼痛，以致不敢做这些动作。每次发作时间仅数秒钟至2分钟。开始和停止都很突然。间歇期间完全正常。发病初期次数较少，以后增加并加重。病程可呈周期性，每次发作期可数天、数周或数月不等。缓解期亦可数天至数年不等，但往往随病程而变短，很少自愈。一般神经系统检查无阳性体征。

继发性三叉神经痛：除以上所述临床表现外，还须伴有三叉神经受损的体征。

辅助检查：目前对三叉神经痛的影像学检查尚在研究阶段，应用核磁共振的方法观察三叉神经出脑部位的结构变化为三叉神经微血管减压术提供了临床指证。常规的MRI和3D－TOF－MRA薄层（0.75mm）扫描为常用方法。

三、诊断和鉴别诊断

依据疼痛的部位和性质，无阳性体征，一般诊断不难，但需与继发性三叉神经痛和下列疾病鉴别。继发性者常表现为三叉神经麻痹并持续性疼痛（面部感觉减退、角膜反射迟钝等），常合并其他脑神经瘫痪，可由多发性硬化、延髓空洞症、原发性或转移性颅底肿瘤所致。

Reader氏综合征或三叉神经旁综合征也需要与原发性三叉神经痛进行鉴别。Reader氏综合征为在颅中窝底从三叉神经半月节内侧缘到颈动脉虹吸部和眶上裂前部间的颈内动脉垂直段之间的间隙发生炎性反应或肉芽肿，而发生的严重的额颞部和眼眶周围的疼痛，可呈偏头痛样发作。男性较为多见。主要体征有：部分行霍纳综合征（Horner's Syndrome）；三叉神经眼支损害，包括烧灼样疼痛、感觉减退、角膜反射消失等。有的患者可有其他脑神经损害的症状和体症。

三叉神经痛容易误诊为牙痛，有的患者拔牙后仍痛才确诊。一般牙痛呈持续性钝痛，多局限于牙根部、进冷、热食物可加剧，局部检查有助鉴别。鼻窦炎为局部持续性钝痛，局部有压痛，可有发热、白细胞增多、流脓涕等炎症表现，鼻腔检查及X线摄片可确诊。颞颌关节病主要为咀嚼时疼痛而导致运动受限，局部有压痛。非典型面痛发生于忧郁和神经质的患者，疼痛模糊不定，通常为两侧，情绪是惟一加重疼痛的因素，但无触痛点。

四、治疗

（一）药物治疗

1．卡马西平（carbamazepine） 为首选，开始0.1g，每日2次，以后每天增加0.1g，

直到疼痛停止。后再逐渐减少，找出最小有效量维持，一般为0.6g~0.8g/d，约70%病例有效。如用大剂量72小时无效即不必再试。副作用可有眩晕、思睡、恶心、行走不稳，但多在数天后消失；偶有皮疹、白细胞减少，需停药。

2．苯妥英钠 开始用0.1g，每日3次，数日后效果不佳可增加至0.6g/d，近半数病例有效。有的病例，卡马西平合并苯妥英钠比单独用好。

3．以上两药无效，可用氯硝西泮（clonazepam），4mg~6mg/d，40%~50%病例能完全控制，25%显著减轻，副作用可有嗜睡及步态不稳。

4．亦可在卡马西平或苯妥英钠的基础上，加用力奥来素（baclofen）15mg/d。

（二）手术治疗

药物治疗无效者，疼痛限于上颌支者可在周围支注射纯酒精或行神经切断术。疼痛位于第一、三支或多支的，则可用经皮三叉神经节射频热凝疗法或经皮三叉神经节甘油注射，因为这种治疗可保存角膜反射及咬肌肌力。年轻体健者可考虑用微血管减压术或三叉神经感觉根切断术。

经皮三叉神经半月节甘油注射为经卵圆孔刺入20号腰穿针至三叉神经半月节，注射纯甘油0.3ml~0.5ml，损坏半月神经节以阻止三叉神经痛的发作。本方法有效率为60%~70%以上，复发率较高（大约60%）。经皮三叉神经半月节射频治疗与甘油治疗方法相似，副作用较少些，治疗有效率与复发率均与甘油注射相仿。

（谭 东）

第二节 特发性面神经瘫痪

指原因不明急性发病的单侧自发性面神经瘫痪（idiopathic facial palsy）。又称面神经炎，或贝耳（Bell）麻痹，为神经系统疾病中的常见病。

一、病因和病理

病因机制尚未完全阐明。一般认为骨质的面神经管刚能容纳面神经，一旦有缺血、水肿，则可导致面神经受压。激发的因素可有各种方式的局部受冷、病毒感染（如单纯疱疹）和自主神经不稳致神经营养血管收缩缺血而毛细管扩张，组织水肿压迫。病毒感染被认为是最主要的原因，绝大多数人的单纯疱疹病毒补体结合抗体试验为阳性。面神经的早期病变为水肿和脱髓鞘，严重者则有轴突变性。

二、临床表现

任何年龄均可发病，男性略多。通常急性起病，于数小时或1~3天内达高峰。病初可有瘫痪侧耳后或下颌角后疼痛。主要症状为一侧面部表情肌瘫痪。额纹消失，不能皱额及眼裂不能闭合或闭合不全，试闭眼时，瘫痪侧眼球向上外方转动，露出白色巩膜，称贝耳现象。病侧鼻唇沟变浅，口角下垂，露齿时口角歪向健侧，因口轮匝肌瘫痪，鼓气或吹口哨时漏气，因颊肌瘫痪，食物易滞留于病侧齿颊之间。病变在鼓索参与面神经处以上时，可有同侧舌前2/3味觉丧失，如在发出其镫骨肌分支以上处受损，可出现同侧舌前2/3味觉丧失与听觉过敏。病变累及膝状神经节时，除有上述表现外，尚有瘫痪侧乳突部

疼痛、耳廓与外耳道感觉减退。外耳道或鼓膜出现疱疹，称为 Ramsey - Hunt 综合征。

患者 CSF 检查基本正常，极少出现 CSF 中的单核细胞和淋巴细胞增高。

面瘫不完全者，起病 1～2 周后开始恢复，1～2 个月内明显好转而后痊愈。年轻病例的预后较好。面神经传导检查对早期（起病后 5～7 天）完全面瘫者的预后判断是一项有用的方法。如受累侧诱发的肌电动作电位 M 波波幅正常（对侧）的 30%或以上者，则在 2 个月内可望完全恢复；如为 10%～30%的患者则需 2～8 个月恢复，且可有一定程度的并发症。如仅为 10%或以下者则需 6 个月～1 年才能恢复，而且常伴有并发症（面肌痉挛及联带运动）；如病后 10 天中出现失神经电位，恢复时间则将延长（平均需 3 个月）。

三、诊断和鉴别诊断

根据急性起病的周围性面瘫即可诊断。但需与下列疾病鉴别：

1. 格林 - 巴利综合征可有周围性面瘫，但多双侧性，有对称性肢体瘫痪及脑脊液蛋白 - 细胞分离现象。

2. 各种中耳炎、迷路炎、乳突炎等并发的耳源性面神经麻痹，以及腮腺炎或肿瘤、颈后化脓性淋巴结炎等所致者多有原发病的特殊症状及病史。

3. 颅后窝的肿瘤或脑膜炎引起的周围性面瘫，大多起病较慢，且有其他脑神经受损或原发病的表现。

四、治　　疗

应改善局部血液循环，减轻面神经水肿，促进功能恢复。急性期应尽早使用皮质激素，静注地塞米松 10mg～15mg/d，7～10 天；或服泼尼松，初剂量为 1mg/kg/d，顿服或分 2 次口服，连续 5 天，以后 7 日内逐渐减量。如系带状疱疹所引起者，则口服无环鸟苷(acyclovir)（5mg/kg，日 3 次），7～10 天。理疗可用茎乳孔附近红外线照射或超短波透热疗法。中医艾条长时间自我熏灸茎乳孔附近也可达到快速减轻水肿的目的。眼裂不能闭合者，可根据情况使用眼膏、眼罩，或缝合以保护角膜；恢复期可根据病情，进行面肌的被动或主动运动锻炼。也可用碘离子透入理疗。针灸可有帮助。起病后 1 年或以上仍未恢复者可考虑行整容手术或面 - 舌下神经或面 - 副神经吻合术。

临床病例讨论

病历摘要　女性，57 岁，因左侧口角漏水，左面歪斜 1 天就诊。患者于发病前 3～4 天较为劳累，曾患“感冒”，鼻塞，左乳突后部及枕部疼痛，且有轻度头痛。无发烧等症状。就诊日上午出现左口角下垂并伴有漏水。患者 9 年前患“病毒性脑炎”，曾昏迷 3 天，经治疗后痊愈。5 年前曾患“右面神经瘫”，经治疗 1 月后痊愈。患者有高血压病史数年，血压 24/16kPa（180/120mmHg），服用拜心通后血压控制良好。

体格检查　神志清楚，体温、脉搏、呼吸及血压均正常。左额肌、皱眉肌、眼轮匝肌、颊肌、口轮匝肌、上下唇方肌及左鼻翼肌严重瘫痪。其他脑神经检查均未见异常。四肢肌力、肌张力、深浅反射、以及深浅感觉均无异常。实验室检查血、尿常规检查均正常，但发现血脂增高，血清学检查见 HSV - 1/HSV - 2G（+）、HSV - 1/HSV - 2M（-），水痘带状疱疹病毒 G（+）、水痘带状疱疹病毒 M（-），脑 MRI（-）。

治疗经过 立即给予维生素 B_1、维生素 B_{12}以及加兰他敏治疗5天后，加用左侧面部中药贴敷，每5天换药1次。入院后第5天开始口服强地松40mg/d，7天后开始递减剂量，第35天时减为10mg/d。患者入院后即开始口服利巴韦利2片Bid。于发病后第15天开始服用无环鸟苷2片Bid，共7天。但因患者于发病后第25天，揭开左面部中药敷贴后发现，左三叉神经第2、3支分布区的颧骨下及腮部皮肤出现丛集性暗红色疱疹，并且已初步结痂。皮科会诊为“带状疱疹”，逐口服万乃洛韦0.3g q12h，共9天。

其他神经营养药物先后给予神经节苷脂、脑神经生长素等，患者入院后经服用拜心通，血压控制在123/77mmHg。

患者治疗1月后复查发现，左皱鄂、闭目、吹口哨动作较好转，但鼓腮、露齿、左颊肌动作仍较差，左口角仍低下。其余脑神经未见异常。继续随访3个月后基本恢复。

讨论 此例病变位于面神经管内。近年来的研究认为神经损害主要为HSV-1（I-型单纯疱疹病毒）感染所至。日本学者在14例Bell麻痹患者的面神经神经内膜液和耳后肌组织样品中发现11份有I型单纯疱疹病毒的DNA痕迹。而在9份耳带状疱疹性（Hunt综合征）面神经瘫痪患者标本中，未检出HSV-1病毒性DNA。此外，EB、腮腺炎病毒也可导致本病。本例血清检测证实，主要是HSV-1型病毒感染。其他又出现水痘带状疱疹（V2V），它与耳带状疱疹不同，后者始于耳。

本病同时伴有高血压、糖尿病者预后较差。本例在发病后立即在控制血压的前提下，给予激素（强的松30mg~60mg/d或地塞米松5mg~10mg/d静滴），并及时给予较好的抗病毒药物（阿昔洛韦400mg每日5次，共用10天）。即阿昔洛韦与激素联合应用可能使疗效提高。

（谭 东）

第三节 阵挛性面肌痉挛

阵挛性面肌痉挛（clonic facial spasm）或称面肌抽搐，以一侧面肌抽搐样收缩为特点。发病可在任何年龄，儿童也可发病，但以中年妇女为多。

一、病 因

阵挛性面肌痉挛的病因并不清楚，可能为面神经的异位兴奋或伪突触传导引起。近年来国内外都有报道，手术及尸检材料已证实面肌痉挛是由于某种压迫使面神经的传导发生病理性干扰所致，绝大部分患者是由于正常的血管交叉压迫，如小脑后下动脉、小脑前下动脉、椎动脉的压迫。偶尔由于动脉瘤、动静脉畸形或脑瘤等对面神经根部的压迫所致。这种机械性压迫能把神经纤维挤压在一起，使其髓鞘脱失，导致神经轴突间的动作电流短路现象，这就是引起半侧面肌痉挛的病理机制。少数病例可由脑桥小脑角肿瘤或椎动脉瘤所引起。有报道用3D-TOF磁共振血管成像脑干薄层扫描检查面肌痉挛的患者，发现90%的患者为面神经根部的血管压迫。

另外一部分患者为特发性面神经瘫痪恢复后出现继发性的患侧面肌痉挛。发病机制仍不清楚，可能为面神经炎导致神经脱髓鞘的病理改变在治疗后未能恢复正常，仍存在部分的髓鞘脱失，使面神经的电传导易受泛化所致。或面神经炎累及脑干内神经核团，形成类

似的癫痫病灶而产生面部肌肉的发作性抽动。

极少数患者为外伤、肿瘤或外科手术后出现患侧面肌痉挛。可能为面神经的恢复过程中与其他脑神经出现短路，当其他神经兴奋时也出现一侧面部肌肉抽动。

二、临床表现

面肌痉挛是指面神经所支配的肌肉发作性无痛性收缩，首发症状常从下睑眼轮匝肌的轻微颤搐开始，逐渐向上扩展至全部眼轮匝肌，进而向下半部面肌扩展，尤以口角抽搐较多。严重者整个面肌及同侧颈阔肌均可发生痉挛，眼轮匝肌严重痉挛时使眼不能睁开，从而影响行走和工作，并可伴轻度无力和肌萎缩。精神紧张、疲劳、自主运动时加剧，睡眠时消失。面肌痉挛不伴疼痛，面肌随意性收缩在非面肌痉挛时一般不受影响。

肌电图发现刺激下颌缘支（marginal mandibular branch）诱发眼轮匝肌（orbicular oculi muscle，OC）肌电位，此称为 MD - OC 反应。正常人无此反应，而面肌痉挛患者 MD - OC 反应均存在。3D - TOF 磁共振血管成像可以比较清楚地显示面神经周围血管异常扩张或增生，使我们了解面神经的受压情况，故此方法为目前面肌痉挛病因诊断的最佳影像学检查方法。

三、诊断及鉴别诊断

根据临床诊断不难，但需与以下疾病鉴别。功能性眼睑痉挛发生于老年妇女，常双侧性，无下半部面肌抽搐。习惯性抽动症多发生在儿童及青年，常为较明显的肌肉收缩，与精神因素有关。神经精神抑制剂引起面肌运动障碍（facial dystonia）者有新近服用奋乃静、三氟拉嗪、氟哌啶醇等强安定剂或胃复安的病史，表现为口的强迫性张大或闭合，不随意舌外伸或卷缩等。

四、治疗

（一）镇静药物治疗

1. 卡马西平 一般 400mg～600mg/d 口服时症状开始改善，600mg～1000mg/d 时发作完全消失。但停药后可迅速复发，因而需长期维持治疗。持续好转率为 35%，完全控制率为 22%。因此可用卡马西平治疗面肌痉挛有肯定疗效，但需较大剂量，长期服用。长期服用较大剂量的卡马西平常可出现头晕、嗜睡、共济失调、白细胞减少等副作用。其有效的作用机制可能与降低面神经核的兴奋性，从而减少其异常放电有关。

2. 氯硝安定 每次 0.5mg～1mg，每日 3 次服用，可使症状减轻，剂量加大后常有乏力、嗜睡等副作用。

3. 氯苯氨丁酸 首次用 5mg～10mg/d，分 1～2 次服用，每 2～3 日增加 5mg～10mg，直至每日 30mg。48 小时后症状可明显改善，3 个月后症状完全消失。

（二）肉毒杆菌毒素 A（BTXA）治疗

肉毒杆菌毒素的作用原理详见第二十一章第十节。

BTXA 的注射部位为：

下眼睑 从内眦至外眦之间，均分为 4 或 4 等份，在每 1 等份中点，距下睑缘 5mm 处注射 BTXA 5～5.5U。如睑痉挛程度较轻，BTXA 的注射剂量可适当减少。

上眼睑　从内眦至外眦之间的中点，各向两侧外移 5～8mm，距上睑缘 5mm 处注射 BTXA 5～5.5U，一般选择 1～2 个点注射即可。上眼睑注射 BTXA 时应注意一定要避免直接注射到上眼睑的正中央部位。因为，此部位是提上睑肌的附着部位，将 BTXA 直接注射与此，可使提上睑肌麻痹，导致上眼睑下垂。

眼外角　眼外眦的外侧部分眼轮匝肌的肌肉较多，所以在原发性眼睑痉挛的患者中有许多人主诉他们此处的肌肉痉挛是非常严重，故此处的注射部位相对较为集中。一般在外眦外侧 5～8mm 处注射 3～4 点，每点的间距为 5mm 左右，呈三角形或四边形排列。

在患侧的颞部及颧部抽动的肌肉上多增加注射部位。在鼻翼的外侧及鼻唇沟上，相应地注射 2～3 个部位。上唇注射部位应当尽量地减少，因为上唇及外侧口角部位如果注射较多的 BTXA，将势必导致相应口角的下坠，严重者可有口角流涎及口内存饭等表现。下唇及腮部注射部位也需据病情而定，其注射部位可以选择较多。注射计量多采用每点最多 5～6U BTXA。每点的剂量过大易产生较多的副作用。

患者在治疗之后的 4～7 个月内，效果一般较为满意。由于 BTXA 的作用逐渐地减弱，面积痉挛的表现逐渐复发，大多数患者需要在第一次治疗半年之后再进行重复治疗。但是，由于面肌痉挛的程度已较前有明显的减轻，故所需要的 BTXA 的治疗剂量将大大减少。该治疗可持续应用数年，但达到痊愈的患者较少。少数患者由于在治疗后产生的 BTXA 抗体较多，影响了治疗效果，可换用 F 型肉毒杆菌毒素（BTXF）进行治疗。

（三）阻滞疗法与手术治疗

神经干阻滞疗法是从茎乳孔刺入进行药物性神经阻滞可获满意效果，重症可试用 50%酒精 1ml 行皮下面神经分支阻滞，或茎乳孔处面神经干注射 0.3～0.4ml 阻滞。但在制止痉挛同时，可产生不同程度的面肌瘫痪。

近有人试用颅后窝微血管减压术治疗，痊愈率达 60%。但仍有许多患者在 6～18 月期间复发患侧的面肌抽动。

（谭　东）

第四节　舌咽神经痛

舌咽神经痛（glossopharyngeal neuralgia）为舌咽神经分布区，有时伴有迷走神经耳支和咽支的分布区内反复发作性的剧烈疼痛。临床上较少见。

一、发病机制

原发性舌咽神经痛的病因尚不清楚。有的患者发病前有上感病史，一般认为舌咽神经与迷走神经的脱髓鞘变化引起舌咽神经的传入冲动与迷走神经之间发生短路的结果。

继发性舌咽神经痛的病因有许多。颅内舌咽神经受损可有脑桥小脑角和颅后窝肿瘤、上皮样瘤、局部感染、血管性疾病、颈静脉孔骨质增生、舌咽神经变性，以及颅外的舌咽神经受损可有茎突过长、鼻咽部和扁桃体区域肿瘤、慢性扁桃体炎、扁桃体脓肿等。

二、临床表现

舌咽神经痛的患者发病年龄约有 90%在 40 岁以上。男女发病率基本相同，单侧的舌

咽神经痛以左侧多见，双侧舌咽神经痛极为少见，约占2%。疼痛为突然发生的一侧舌后1/3和扁桃体剧痛，并迅速放射到咽、喉、软腭、耳咽管、外耳道、中耳以及外耳的前后区域。疼痛性质为剧烈刀割样或烧灼样，发作时间持续数秒到数分钟，发作间歇期疼痛可完全缓解。部分患者疼痛较轻。疼痛常因吞咽动作而发生，其他头颈部活动时也可诱发疼痛。在为患者进行检查时，如触及舌咽神经的分布区域也可诱发剧烈疼痛。严重的患者可并发不自主咳嗽、喉痉挛、唾液分泌过多、心动过缓、低血压、晕厥等迷走神经亢进的表现。部分患者合并有三叉神经痛。

三、治　疗

可将卡马西平与苯妥英钠联合应用，效果较单药应用好。4%的可卡因或1%的丁卡因喷射到舌根部和扁桃体可立即缓解疼痛。射频热凝和舌咽神经干封闭均可缓解疼痛，药物治疗无效时可考虑手术治疗。手术治疗有颅外舌咽神经干切断术、咽上神经切断术、迷走神经咽部神经切断术、颅外舌咽神经血管减压术等。

（谭　东）

第五节　蝶腭神经痛

蝶腭神经痛是由于蝶腭神经节受到刺激而产生的疼痛，故又称蝶腭神经节神经痛（sphemopalatine ganglion neuralgia）。也称Sluder综合征。

一、病因及发病机制

病因及发病机制尚不十分清楚，有人认为慢性副鼻窦炎、慢性扁桃体咽、牙龈炎等局部的慢性感染与此病的发病有一定的关系。另外，鼻道畸形（如鼻中隔弯曲）、系统性疾病、情绪因素、颅底损伤累及翼腭窝、颈内动脉血栓形成刺激岩大神经也可发生此种疼痛。由于蝶腭神经节的解剖学较复杂，由三支来源不同的神经纤维组成：①岩大神经的副交感神经根；②颈动脉丛及岩深神经组成的交感神经；③三叉神经上颌支的感觉神经。神经节后纤维分布也极为广泛，所以其临床症状表现得相当复杂和不典型。

二、临床表现

蝶腭神经痛较多发生在30岁以上的女性，男女比率大约为1:2。主要表现为一侧下半面部发作性剧烈疼痛，疼痛为烧灼样或钻痛样。疼痛部位一般较深并且弥散，常由一侧鼻根部后方、眼、及上颌部开始向上腭、齿龈、颧颞部、下颌及舌体部扩展。严重者也向同侧肩、颈部扩展。但无神经受损的体征。每次发作持续时间较长，数十分钟至数小时不等。间歇期也长短不一，轻者数月没有发作。4%可卡因涂抹鼻中隔后部黏膜或1%的普鲁卡因黏膜下注射可缓解疼痛。

在疼痛发作时，常伴有面部潮红，患侧眼痛或压痛、结合膜充血、流泪和怕光，同侧鼻黏膜充血、鼻塞、流涕、打喷嚏或流涎，也可伴有眩晕、恶心、气喘、软腭肌肉痉挛和耳鸣。有时植物神经症状为本病的主要症状，疼痛则不明显。

三、诊　断

蝶腭神经痛的诊断有时较为困难，不易与三叉神经痛、Reader 氏综合征、舌咽神经痛、翼管神经痛、鼻睫神经痛、从集性头痛等进行鉴别。诊断本病主要依据：①发作性剧烈疼痛，并持续时间较长；②一侧面部下半部分疼痛，为与鼻根后部、眼及上颌部，超出三叉神经支配范围。③伴有面部潮红、结合膜充血、鼻塞、流涕等植物神经受损症状。④蝶腭神经节封闭可减轻疼痛。

四、治　疗

需对患者的慢性鼻炎、慢性副鼻窦炎以及齿龈炎进行有效的治疗，清除慢性感染病灶。可应用卡马西平、苯妥英钠、安定、麦角胺咖啡因等药物对症治疗以消除疼痛症状。另外可用局部理疗，以及蝶腭神经节封闭治疗的方法解除疼痛。

（谭　东）

第六节　疼痛性眼肌麻痹

疼痛性眼肌麻痹综合征（painful ophthalmoplegia syndrome）或 Tolosa – Hunt 综合征是一种可以缓解和复发的一侧性Ⅲ、Ⅳ、Ⅵ脑神经之一或同时受累，而造成眼肌麻痹，并伴有眼眶部疼痛的一组症状群。

一、发病机制

目前病因尚不清楚，许多病例有海绵窦炎症、海绵窦侧壁的非特异性炎症、胶原组织病、巨细胞性血管炎、鳞状上皮癌的周围神经转移、慢性感染性疾病。

二、临床表现

各个年龄段均可发病，男、女发病率相似。多数是在局部受凉以后首先出现眼球后部疼痛，在数天或数周之后可出现同侧的眼肌麻痹，伴有复视症状，然后逐渐好转。上述症状可反复出现，间歇期可数月或数年。脑神经可以是Ⅲ、Ⅳ、Ⅵ之一或同时受累。大约有20%的患者瞳孔受累。患者眼底检查一般无阳性发现，少数患者有眼底水肿。在海绵窦有病变时可出现三叉神经分支受累，但较少见。当病变累及眼眶部可造成眶内假瘤样表现，使神经也可受累。面神经受累者极为少见，多为海绵窦的炎症所致。

颅内血管造有时可见颈动脉不规则狭窄，有时也可见眶内块状影像。

本病的诊断应与眼肌麻痹性偏头痛、垂体瘤卒中、痛性糖尿病性眼肌麻痹以及颈内动脉瘤相鉴别。眼肌麻痹性偏头痛与本病有时难以区别，有人认为此两种疾病的表现为同一种疾病的不同阶段。故而在诊断本病时需非常慎重。

三、治　疗

较多应用皮质激素，如地塞米松、强的松等。适量应用抗生素，但本病有自发缓解的趋势，故疗效较难确定。

临床病例讨论

病历摘要　女性，61岁。因发作性视物成双2年，伴有左眼疼痛及眼睑下垂4天，以"眼肌麻痹性偏头痛"入院。

患者2年前，无明显又因出现视物成双，并伴有头痛，左侧眼睑下垂。经过短期治疗后，临床症状及体征均有好转和恢复，并完全消失。2年来病状发作数次，每次发作均有上述的症状和体征，似与劳累或受凉有关。患者4天前，因吹空调左侧面部受凉，再次出现头痛（眼眶后部钝痛），复视，左眼睑下垂，伴有恶心，无呕吐。患者既往有糖尿病史10余年。

体格检查　体温36.5℃，脉搏80次/min，呼吸20次/min，血压150/80mmHg，体重57kg。老年女性，一般情况良好，神志清楚，皮肤黏膜无异常，无淋巴结肿大。头颅无异常，颈软，无抵抗感，胸廓正常，两肺呼吸音清，心律整齐，无心脏杂音。腹软，肝、脾均未触及，会阴及四肢无畸形。神经系统检查：左眼睑下垂完全，左眼外展位，内收、向上、向下运动均受限，左侧瞳孔稍大约3.0mm，右侧瞳孔约2.5mm，光反应正常，其他眼神经均正常。左侧三叉神经第一支分布区（左前额部）皮肤痛觉减退，余脑神经均正常。四肢肌力和肌张力均正常，腱反射（＋＋），无病理反射，无躯体深、浅感觉障碍。实验室检查：头颅CT扫描无明显病变。DSA检查正常。血常规，大便常规均正常，尿常规中尿糖（＋＋），肝功，肾功均正常，血糖8.2mmol/L。

治疗　患者经用地塞米松10mg/d，1周，维生素类药物，以及促神经细胞生长药物治疗后疼痛明显减轻，动眼神经麻痹部分恢复。

讨论　Tolosa－Hunt综合征在临床上较为少见，并且易与眼肌麻痹性偏头痛相混淆，临床诊断有时有一定的困难。但Tolosa－Hunt综合征的患者在发病前，多数具有患侧局部受凉的病史，疼痛的部位主要位于眼眶的后部，疼痛性质为非波动性钝痛，症状持续时间较长。症状缓解期持续时间也较长。病变除累及眼球运动神经外，尚可有三叉神经受累的表现。颅内血管造影一般无特殊发现。本例患者发病病史为2年，左眼眶疼痛伴有固定的左眼下垂反复出现，其间歇期为数月至1年。每次发病均由左侧头面部受凉病史，此次发病为左侧面部吹空调后感不适，次日出现头痛及左眼睑下垂和复视。查体见有左动眼神经不全麻痹，左三叉神经第一支的损害。DSA检查未发现明显异常。CT也未见明显异常。

本例患者表现为一典型的Tolosa－Hunt综合征的临床表现，实验室检查未发现明显的阳性结果，而且患者发病前有受凉病史，激素治疗有效，由此推断病变为海绵窦周围的炎性改变。

（谭　东）

参考文献

1. Kobata H. Hemifacial spasm in childhood and adolescence. Neurosurgery, 1995, 36:710
2. Wang A. Hemifacial spasm: clinical findings and treatment. Muscle Nerve, 1998, 21:1740
3. Chen R. Botulinum toxin type F for treatment of dystonia: long－term experience. Neurology, 1998, 51:1494
4. Dalessio DJ. Relief of cluster headache and cranial neuralgias. Promising prophylactic and symptomatic treatments.

Postgrad Med, 2001, 109:69

5. Levy EI. Microvascular decompression in the treatment of hypertension: review and update. Surg Neurol, 2001, 55:2
6. Guiloff RJ. Migrainous limb pain. A historical note. Headache, 1990, 30:138
7. Hussain M. Tolosa - Hunt syndrome mimicking giant cell arteritis. J Rheumatol, 2001, 28:1740
8. Tatagiba M. Epidermoid cyst of the cavernous sinus: clinical features, pathogenesis and treatment. Br J Neurosurg, 2000, 14:571

第二十五章　周围神经疾病

第一节　概　　述

周围神经病是指脊髓及脑干下运动神经元、初级感觉神经元、周围自主神经元的轴突和（或）雪旺细胞及髓鞘的结构和功能障碍。

一、周围神经病的分类

从不同的角度，周围神经病可有多种不同的分类形式和命名方法。

（一）根据周围神经纤维类型的受累情况进行的分型，即功能障碍类型：

1. 运动神经病（motor neuropathy）
2. 感觉神经病（sensory neuropathy）
3. 运动感觉神经病（sensorimotor neuropathy）
4. 自主神经病（autonomic neuropathy）

（二）根据周围神经结构成分受累情况进行的分型，即病理类型：

1. 轴突神经病（axonal neuropathy）
2. 脱髓鞘性神经病（demyelinating neuropathy）
3. 混合型神经病（mixed neuropathy）

（三）根据受累神经分布情况进行的分型，即神经分布类型：

1. 单神经病（mononeuropathy）
2. 多发性单神经病（mononeuropathy multiplex）
3. 神经丛神经病（plexopathy）
4. （远端对称性）多神经病（polyneuropathy）

（四）根据病因进行的分类，即病因学分类：

1. 遗传性周围神经病

（1）遗传性运动感觉性神经病（腓骨肌萎缩症、CMT）

（2）遗传性感觉神经病（成人致残性常染色体显性遗传性感觉神经病、儿童致残性常染色体隐性遗传性感觉神经病、先天性痛觉缺失）

（3）家族性压力易感性周围神经病（腊肠体样周围神经病）

（4）家族性臂丛神经病

（5）家族性淀粉样变性周围神经病

（6）卟啉病

（7）巨大轴突神经病

（8）神经轴突营养不良

（9）伴有遗传代谢障碍的周围神经病

1）肾上腺脑白质营养不良
2）异染性脑白质营养不良
3）Refsum 病
4）Fabry 病
5）Tangier 病
6）Krabbe 病
7）Bassen－Kornzweig 病
8）Tay－Sach 病
9）Riley－Day 病（家族性植物神经功能不全）
2. 感染性周围神经病
（1）麻风周围神经病
（2）带状疱疹和水痘带状疱疹引起的单神经病或多发性单神经病
（3）白喉性神经病
（4）锥虫病
（5）莱姆病
（6）巨细胞病毒
（7）HIV－1 型病毒
3. 免疫介导的周围神经病
（1）急性炎性脱髓鞘性多神经根神经病（AIDP）
（2）慢性炎性脱髓鞘性多神经根神经病（CIDP）
（3）多灶性运动神经病（multifocal neuropathy）
（4）神经节神经炎（感觉神经元病，ganglioneuritis，neuronopathy）
（5）单克隆丙种蛋白球病伴周围神经病
（6）POEMS 综合征
（7）获得性淀粉样变性周围神经病
（8）肉芽肿性（结节病）周围神经病（sarcoid neuropathy）
（9）副肿瘤性周围神经病
4. 代谢性周围神经病
（1）糖尿病周围神经病
（2）尿毒症周围神经病
（3）肝病性周围神经病
（4）酒精中毒性周围神经病
（5）肢端肥大症合并周围神经病
（6）甲状腺功能低下周围神经病
（7）营养障碍性周围神经病（烟酸、B 族维生素、维生素 E 等缺乏）
（8）线粒体病周围神经病
5. 缺血性周围神经病
（1）血管炎周围神经病
（2）肢体大血管栓塞

(3) 动脉硬化
(4) 毛细血管病变 (糖尿病周围神经病)
6. 药物中毒性周围神经病
7. 工业毒物中毒性周围神经病
8. 急性物理损伤造成的周围神经病
9. 慢性卡压性周围神经病
(1) 胸出口综合征
(2) 腕管综合征
(3) 桡管综合征
(4) 肘管综合征
(5) 跗管综合征
(6) 梨状肌综合征
(7) 腓总神经麻痹
(8) 放射性周围神经病
10. 肿瘤浸润性周围神经病
(1) 淋巴瘤
(2) 神经膜细胞瘤
(3) 神经纤维瘤病

二、周围神经病的诊断和鉴别诊断

周围神经病的诊断和鉴别诊断主要依靠病史、临床表现、实验室资料和神经活检病理检查。根据临床症状和体征可确定其功能类型,即明确是运动神经病、感觉神经病、运动感觉神经病或自主神经病;根据神经电生理检查和神经活检可鉴别周围神经病的病理类型,即明确脱髓鞘还是轴突变性;根据病史和各项实验室检查可对各种病因进行鉴别诊断。

(一) 临床鉴别诊断

1. 运动感觉周围神经病　是最为常见的临床表现形式,见于绝大多数周围神经病。运动和感觉症状可同时或先后发生,多数情况下先出现感觉症状,数月后再出现运动功能受累。

感觉障碍包括感觉异常和感觉缺失,前者可表现为自发性疼痛,见于血管炎性周围神经病、糖尿病周围神经病、痛性臂丛神经病、三叉神经痛、带状疱疹感染后神经痛、严重的砷中毒和铊中毒、有机磷中毒迟发性神经病和格林巴利综合征 (GBS),铅中毒时可有痛风和腹痛。感觉缺失包括痛觉、温度觉、触觉、震动觉和位置觉缺失,痛温觉缺失由细有髓纤维受累所致。有一些类型的周围神经病可仅累及痛温觉,而触觉、震动觉和位置觉不受累或轻度受累,类似于脊髓空洞症的感觉障碍,主要见于遗传性感觉神经病Ⅰ型、淀粉样周围神经病、糖尿病周围神经病、Riley－Day综合征和Tangier病。选择性的触觉和关节位置觉缺失是由粗有髓纤维受累所致,主要见于Friedreich共济失调、尿毒症周围神经病和红斑狼疮血管炎性周围神经病。

感觉障碍的分布依据受累神经分布类型的不同而不同,单神经病的感觉障碍呈神经干型分布,神经丛神经病呈多个神经干的组合,神经根神经病表现为节段性的感觉障碍,多

发性神经病为四肢远端对称性手套袜子样的感觉障碍。

运动障碍主要呈下运动神经元损害的体征，多发性神经病表现为四肢远端对称性的肌无力和肌萎缩，往往先累及下肢，以后逐渐波及上肢，少数类型可累及颈肌、面肌和呼吸肌。四肢近端无力在周围神经病中少见，主要见于格林巴利综合征、上臂丛神经病和糖尿病肌萎缩。单神经病和神经丛神经病的肌肉瘫痪，其分布与受累神经下所支配的肌肉相对应。

肌束颤动在周围神经病中少见，仅见于多灶性运动神经病和淀粉样变性周围神经病，偶见于格林巴利综合征。肢体震颤多发生在上肢，可能与运动神经传导速度减慢，冲动传导时间延长有关，主要见于遗传性感觉神经病Ⅰ型、格林巴利综合征恢复期和慢性格林巴利综合征。IgM副蛋白周围神经病可有类似于帕金森病的搓丸样震颤。

2. 单纯运动神经病　主要见于糖尿病周围神经病（糖尿病性肌萎缩）、格林巴利综合征、慢性格林巴利综合征、多灶性运动神经病、抗GM1和GD1抗体阳性的副蛋白性周围神经病、淋巴瘤引起的副肿瘤性周围神经病、铅中毒性周围神经病和急性间歇性卟啉病周围神经病。

3. 单纯感觉周围神经病　主要见于遗传性感觉神经病、糖尿病周围神经病、维生素B_{12}缺乏、维生素B_6中毒或缺乏、维生素E缺乏、感觉神经元病（神经节神经炎）、Sjögren综合征合并周围神经病、冷球蛋白血症合并周围神经病、肺癌合并副肿瘤综合征、获得性或家族性淀粉样周围神经病、麻风周围神经病、白喉周围神经病、带状疱疹周围神经病、尿毒症性周围神经病、肝病性周围神经病、肢端肥大症合并周围神经病以及有机汞、砷和工业有毒物质中毒引起的周围神经病。

4. 自主神经病　自主神经损害的症状和体征在周围神经病中较为常见，尤其是在一些病程较长的慢性多发性性神经病中更为常见。自主神经受累时由于肢体远端的血液循环和营养障碍，可表现为肢端皮肤苍白、紫绀、皮肤温度降低、皮肤水肿、干燥、萎缩、溃疡、脱皮以及皮肤色素沉着，毛发脱落，指甲增厚、变脆、色泽变暗。出汗障碍可为多汗或无汗。心血管自主神经受累时可有直立性低血压和心动过速。此外还可有瞳孔异常、膀胱直肠功能和性功能障碍。自主神经功能受累较为突出的周围神经病包括糖尿病周围神经病、维生素B_1缺乏、自主神经病、冷球蛋白血症、获得性或遗传性淀粉样变性周围神经病、麻风周围神经病、卟啉病、酒精中毒周围神经病、副肿瘤性自主神经功能不全、尿毒症周围神经病、铊中毒和Tangier病。

5. 其他症状和体征　弓形足、脊柱侧弯等畸形常见于一些慢性或遗传性周围神经病，儿童期起病的遗传性运动感觉神经病尤为常见。神经肥大对临床鉴别诊断有十分重要的意义，主要见于麻风、家族性淀粉样周围神经病、CMT 1型、Refsum病、慢性复发性或进行性CIDP、神经纤维瘤病和周围神经肿瘤。

6. 病史　周围神经病鉴别诊断时应详细询问患者有无家族史、毒物接触史、服用药物史、全身系统性疾病史和外伤史。

7. 起病形式　骤然起病的周围神经病有缺血性单神经病或多发性单神经病、糖尿病合并面神经麻痹和动眼神经麻痹、股神经病和腓神经麻痹等卡压性周围神经病。急性起病的周围神经病见于误服工业有毒物引起的中毒性周围神经病、格林巴利综合征、急性间歇性卟啉病、白喉神经病和尿毒症周围神经病。数日或数月内逐渐起病的周围神经病有中毒性周围神经病、营养障碍性周围神经病和副肿瘤综合征周围神经病。慢性起病的常见于遗

传性周围神经病和CIDP。有些周围神经病的病程中有缓解复发的特点，主要见于复发性格林巴利综合征、Refsum病、遗传性压力易感性周围神经病和卡压性周围神经病。

（二）实验室鉴别诊断

1. 血液检查 包括血糖、肝功、肾功、血沉、乙肝和丙肝的血清学常规检查；血清甲状腺素和生长激素水平检测；血清维生素 B_1、B_6、B_{12}和维生素E浓度检测；风湿系列、ANCA、免疫球蛋白电泳、冷球蛋白、M蛋白、抗GM-1抗体、抗GD1a抗体、抗MAG抗体、肿瘤相关抗体（抗Hu、Yo、Ri抗体）等与自身免疫有关的血清学检查；带状疱疹病毒、巨细胞病毒、HIV-1及Borrelia Burgdorferi螺旋体的血清抗体检测；血清重金属（铅、汞、砷、铊等）浓度检测。

2. 尿液检查 包括尿常规、本-周氏蛋白、尿卟啉以及尿内重金属排泄量。

3. 脑脊液 除脑脊液常规外还应查抗GM-1、GD1b抗体。

4. 疑有副肿瘤周围神经病、副蛋白周围神经病或POEMS综合征时应行胸部和骨骼X线以及骨髓细胞学检查。

5. 肌肉和神经电生理检查 对鉴别神经源和肌源性损害、周围神经损害的部位以及区别轴突变性和脱髓鞘损害具有十分重要的意义。

6. 基因缺陷分析 一些遗传性周围神经病可通过基因缺陷检测明确诊断，如TTR突变检测用于淀粉样周围神经病的诊断，PMP22基因缺失用于遗传性压力易感性周围神经病的诊断，PMP22重复、P_0突变和Connexin-32基因分析分别用于CMT1A、1B和X连锁遗传型CMT的诊断。

7. 周围神经活检 是对周围神经病进行鉴别诊断的一项重要实验室检查手段，但并非所有周围神经病都可通过神经活检来明确诊断，只有临床疑有下列具有特征性病理改变的周围神经病时，才合适做神经活检：

（1）血管炎周围神经病

（2）急慢性脱髓鞘性周围神经病

（3）糖尿病周围神经病

（4）淀粉样周围神经病

（5）肥大型周围神经病（Charcot-Marie-Tooth病Ⅰ和Ⅲ型）

（6）巨大轴突神经病

（7）麻风病

（8）一些神经元细胞溶酶体病（如神经元蜡样质脂褐质沉积病）

（9）中枢神经系统脂质代谢病（肾上腺脑白质营养不良）

（10）鉴别轴突变性和脱髓鞘病变

神经活检取材：通常选择腓肠神经，它是一个纯感觉神经，行走于内踝和跟腱之间，解剖位置表浅而又不易受损伤（图25-1）。病人取侧卧位，非活检侧肢体髋关

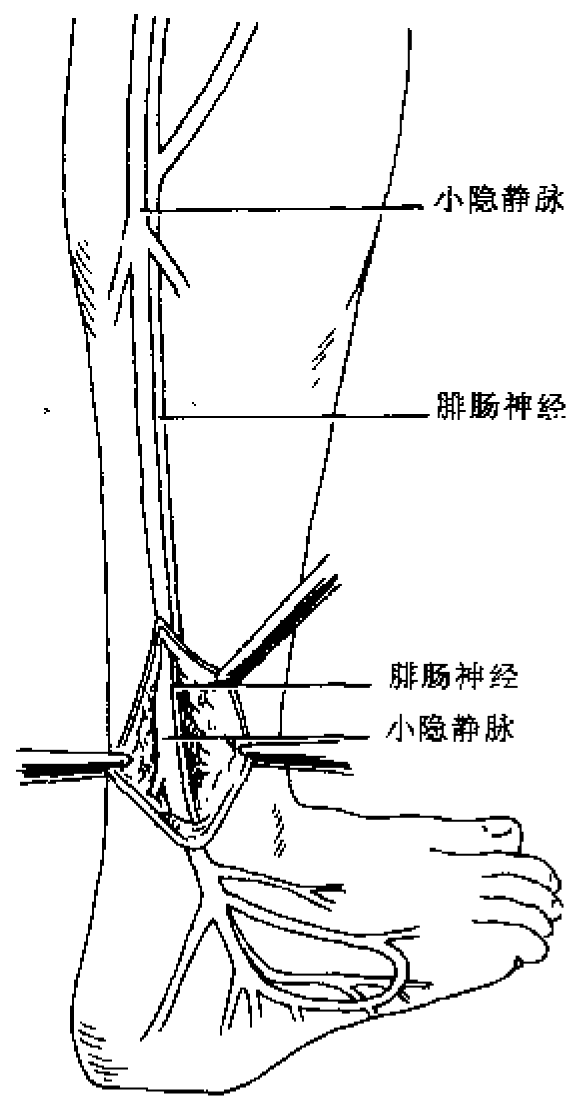


图25-1 腓肠神经的解剖位置

节和膝关节充分屈曲，位于活检侧肢体的下方，活检侧的足踝部置于厚棉垫或沙袋之上，髋关节微屈，膝关节呈90°屈曲。用龙胆紫做外踝和跟腱连线，取其中点做垂直于该连线的直线，在两线交点上2cm处沿垂直线划一2~3cm长的切口线（图25-2）。常规消毒，2%利多卡因局麻，切开皮肤，在皮下可见小隐静脉和腓肠神经并行，小隐静脉多位于腓肠神经的后侧，分离后取神经组织1.5~2cm（图25-3），缝合皮肤，纱布包扎。

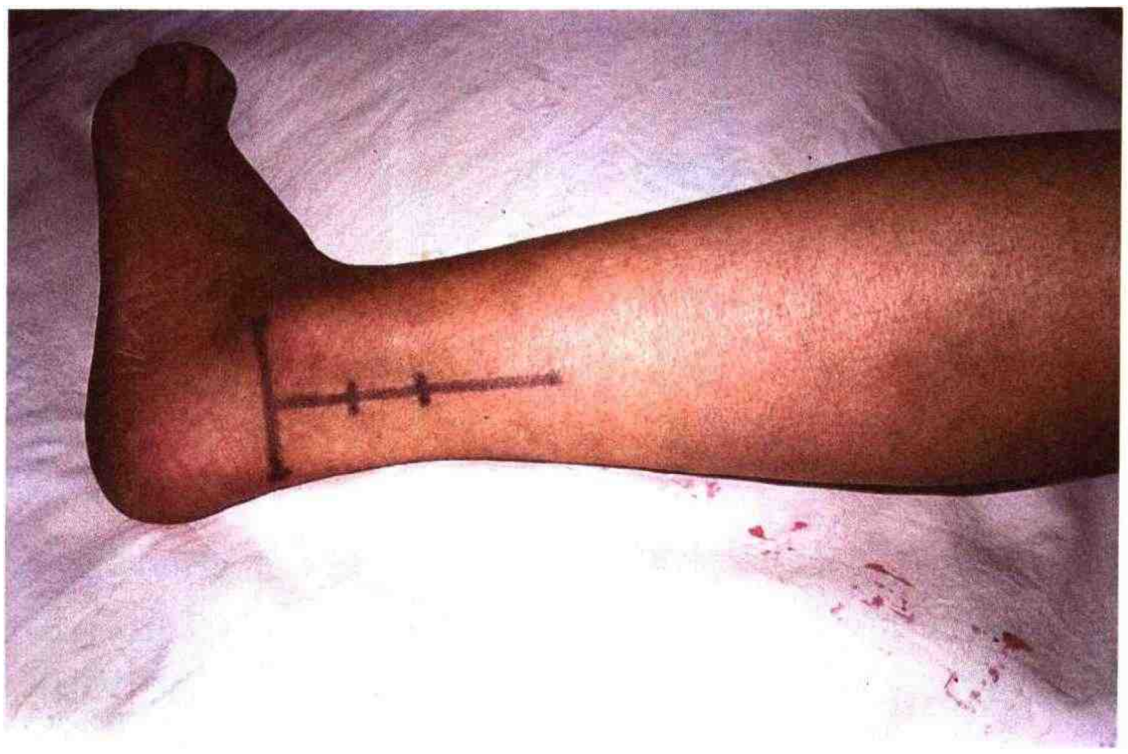


图 25-2 腓肠神经活检的体表定位

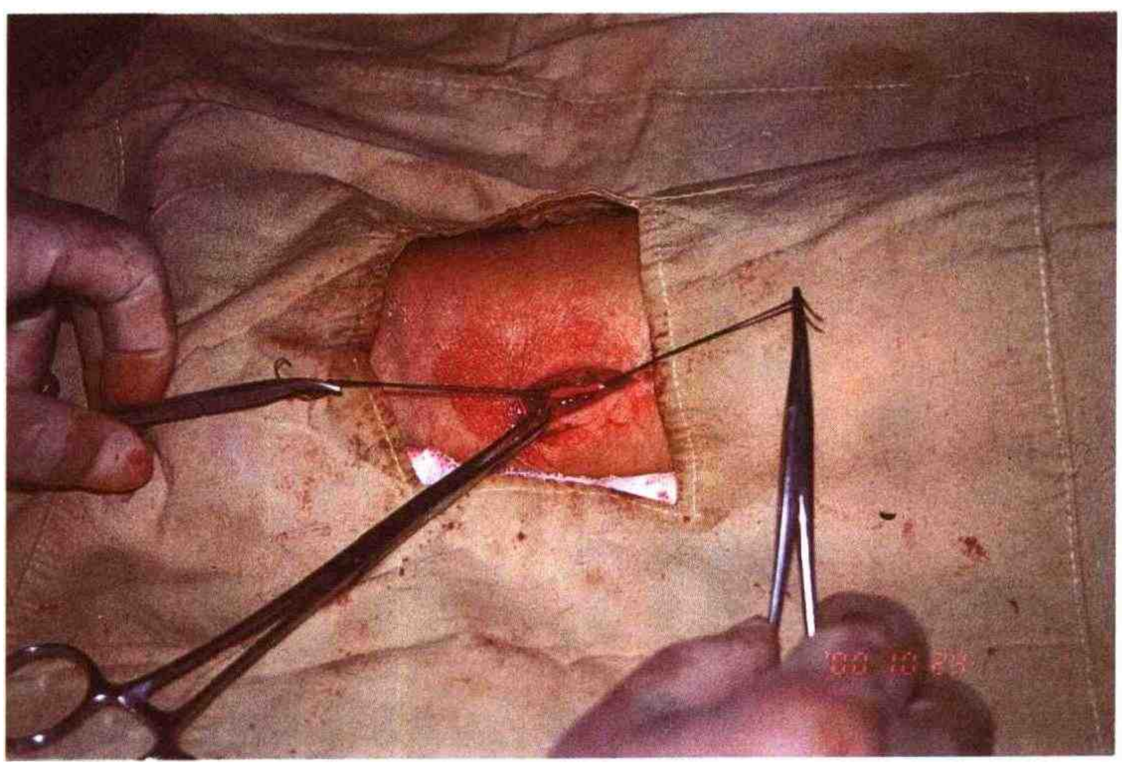


图 25-3 腓肠神经活检取材

活检神经标本的处理和染色：一般将神经组织分为4~5段：

(1) 第1段 福尔马林固定，石蜡包埋，HE、Masson三色（观察胶原组织和血管）、Weil（染髓鞘）、Bodian染色（染轴突）。

(2) 第2段 10%福尔马林前固定，锇酸后固定，置于甘油中进行单纤维撕拨。

(3) 第 3 段　Flemming 固定液固定，Flemming 染色。

(4) 第 4 段　3%戊二醛前固定，锇酸后固定，半薄切片，甲苯胺兰染色，光镜观察；超薄切片，铅铀双染色，透射电镜观察。

(5) 第 5 段　冰冻切片，免疫组化染色。

腓肠神经活检的并发症：腓肠神经是纯感觉神经，活检后不会有任何运动功能障碍。少数患者可遗留活检侧足背外侧感觉缺失或感觉异常，表现为痛温觉减退、疼痛、麻木和皮肤发凉，多数患者能耐受而不需特殊处理，只有极少数患者有较为剧烈的疼痛需使用适量镇痛药。

周围神经活检的基本病理改变及其意义：

(1) 轴突变性　是指原发于轴突的损害，神经元多无明显的形态学变化。半薄切片甲苯胺兰染色光镜下观察可见变性的轴突明显深染。超薄切片电镜下观察可见线粒体肿胀、破坏，呈囊状聚集，神经微丝增多积聚（图 25-4）。随病变发展，雪旺细胞也逐渐发生变性，胞质内出现包涵体，粗面内质网扩大，髓鞘板层结构分离，出现继发性脱髓鞘（图 25-5），最后被吞噬细胞吞噬分解。轴突变性多以远端为重，故也称远端轴突病（distal axonopathy），因传出纤维的周围突轴突末端和传入纤维中枢突末端同时受累，故又称中枢－周围性远端型轴突病。以轴突变性为主的周围神经病包括 CMTⅡ型、遗传性感觉神经病、巨大轴突神经病、多数工业有毒物导致的中毒性周围神经病、药物中毒性周围神经病、尿毒症周围神经病、肝病性周围神经病、也见于部分糖尿病周围神经病、营养缺乏性周围神经病和卟啉病。

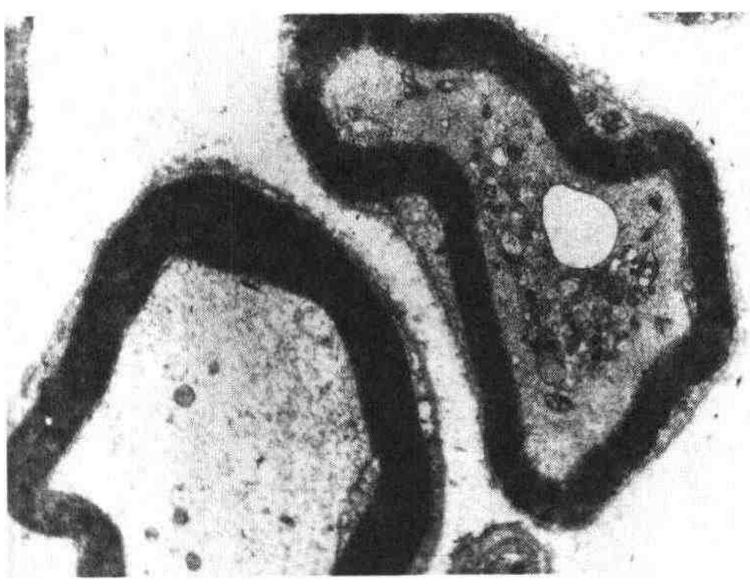


图 25-4　轴突变性早期，轴突内线粒体变性、积聚及空泡形成 EM×7 000

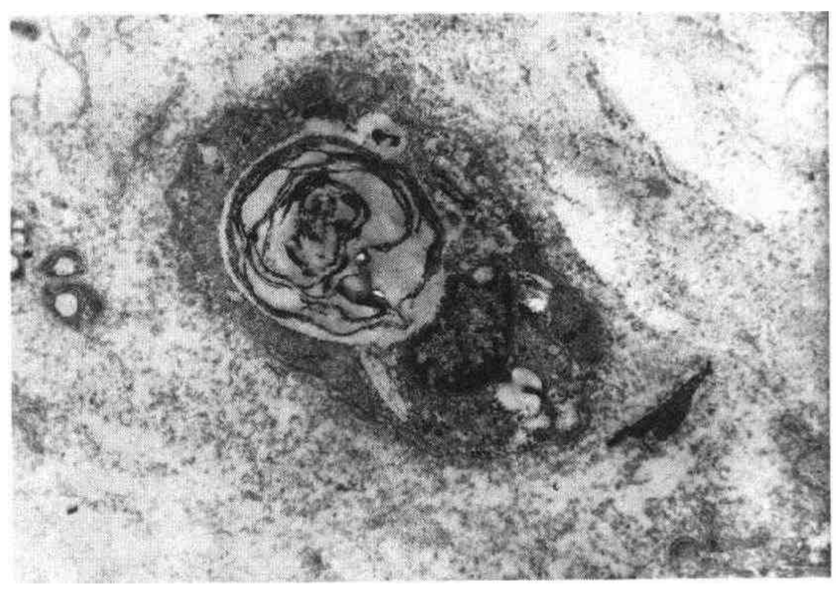


图 25-5　轴突变性晚期，继发性脱髓鞘 EM×4 000

(2) 节段性脱髓鞘　是指部分雪旺细胞变性导致所属的神经髓鞘呈节段性脱失，而神经轴突保持完好。脱髓鞘早期表现为髓鞘板层结构分离，进而被巨噬细胞吞噬降解（图 25-6），与此同时雪旺细胞开始增殖，出现髓鞘再生，若髓鞘脱失和髓鞘再生的过程反复交替进行，雪旺细胞大量增生，并呈同心圆样排列包围轴突，形成所谓洋葱头样结构（图 25-7），临床可表现为神经粗大。节段性脱髓鞘性改变主要见于免疫介导的周围神经病，如格林巴利综合征、慢性格林巴利综合征、副蛋白性周围神经病、POEMS 和副肿瘤周围神经病。也可见于 CMTⅠ型和Ⅲ型、部分药物（氯喹、胺碘酮和马来酸沛心达）中毒性周围神经病、部分工业毒物（碲、铅、顺丁烯二酸、六氯苯酚和 6－氨基烟酰胺）引起的

周围神经病和白喉性神经病等。

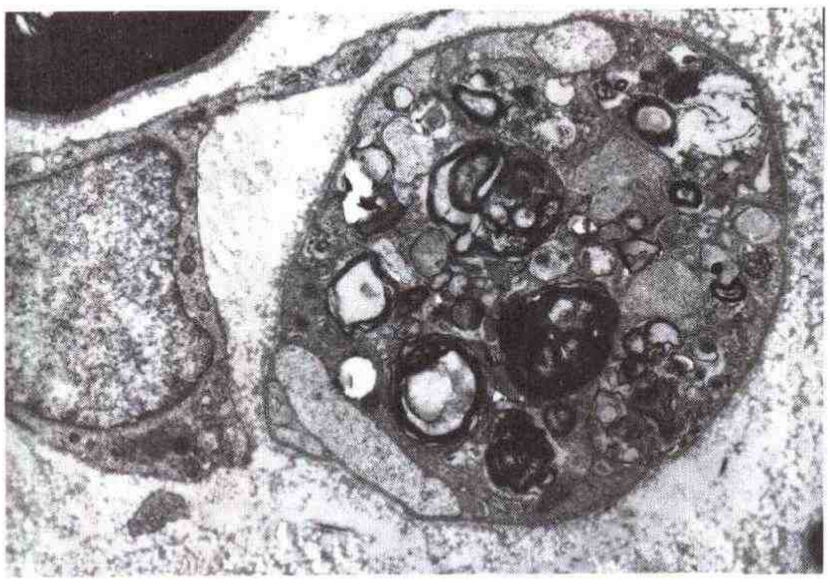


图 25-6 脱髓鞘改变，示髓鞘崩解，图左下方轴突相对完好 EM×5 000

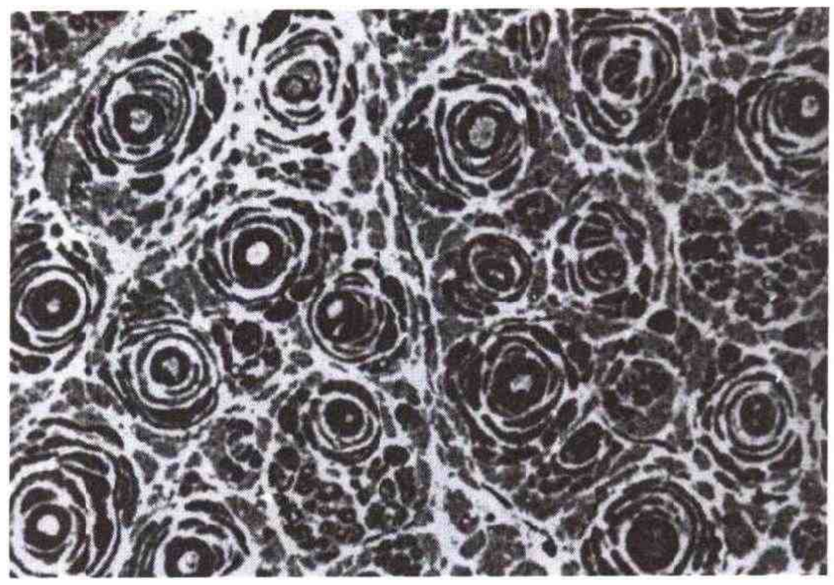


图 25-7 慢性脱髓鞘改变，雪旺细胞增生形成洋葱头样改变。半薄切片，甲苯胺蓝染色×900

(3) 神经间质改变 血管炎周围神经病时神经外膜内常见坏死性血管炎（图 25-8），格林巴利综合征和慢性格林巴利综合征时，可见血管周围炎性细胞浸润和胶原纤维增生，毛细血管基底膜增厚可见于糖尿病周围神经病和麻风周围神经病（图 25-9）。淀粉样周围神经病时在神经滋养血管的基底膜和神经外膜内可见淀粉样物质沉积。肉芽肿改变见于肉芽肿性周围神经病和麻风周围神经病。



图 25-8 神经外膜内坏死性血管炎伴管腔狭窄 HE×120

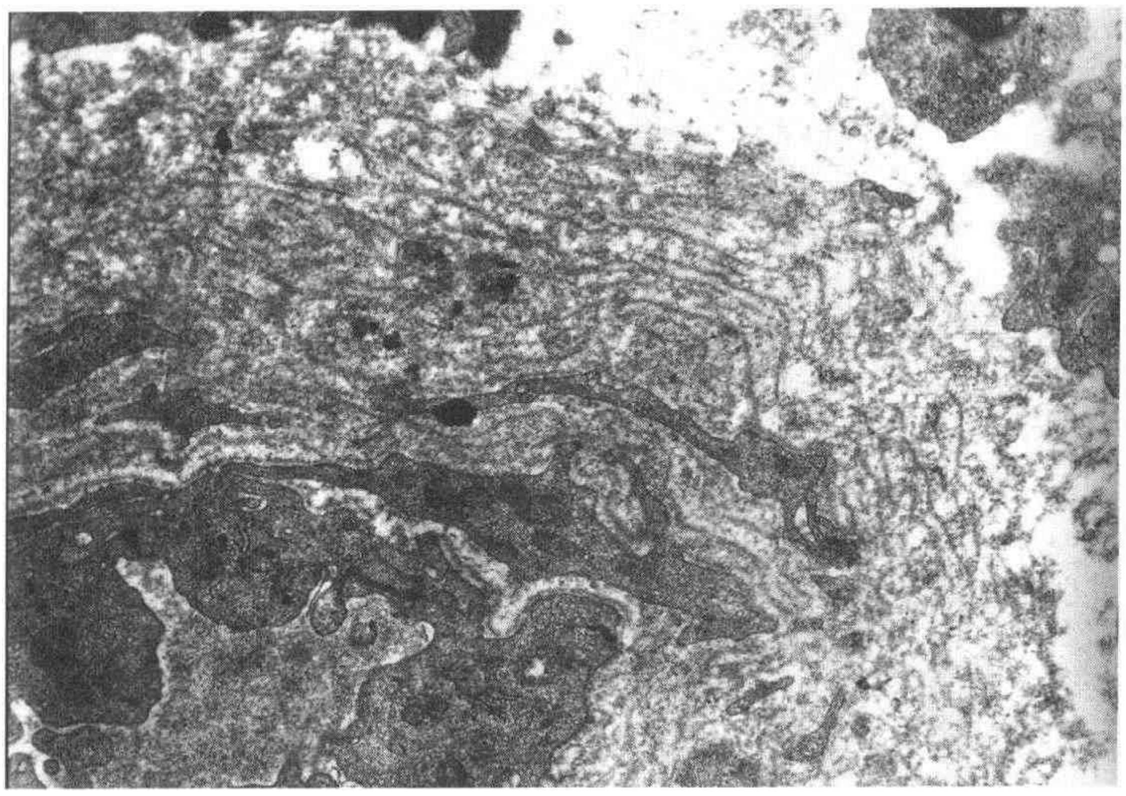


图 25-9 神经间质内毛细血管基底膜明显增厚 EM×6 000

（焉传祝）

第二节 Guillain-Barré 综合征

Guillain-Barré 综合征（GBS）是由多种病前感染因子诱发，以周围神经炎症性脱髓鞘病变为主的自身免疫性疾病。

一、病因和发病机制

本病多见于青年及儿童，老年也可罹患。近半数患者先有病毒性感染的前驱症状。早期血清学研究发现 48% 的患者各种病毒补体结合试验呈阳性反应，如感冒及副感冒病毒、单疱病毒、腺病毒等。近年发现国内外 GBS 病前空肠弯曲菌（campylobacter jejuni，CJ）感染率较高，但均非直接感染周围神经，而是促发本病的重要因素。Asbury 等将死于本病患者的临床病理和实验性变态反应性神经炎（EAN）的表现做了对比，认为二者之间极为相似。国内学者检测 GBS 急性期患者脑脊液和外周血淋巴细胞亚群，发现脑脊液的 T 细胞增加，外周血的 T 细胞下降等现象（周善仁等 1983）。近来发现患者血浆肿瘤坏死因子-α（TNF-α）和白介素-2（IL-2）浓度均明显升高，并在接受糖皮质激素治疗病情好转的恢复期，两者浓度均下降且接近正常。提示由巨噬细胞和抗原激活的 T 细胞所分泌的 TNF-α 和 IL-2 可能直接和间接参与周围神经脱髓鞘的病理损害（雄鹰等 2000）。另一些研究在患者血清中检测出与补体结合的抗髓鞘 IgM 抗体以及多种高滴度抗鞘糖脂抗体和抗 GM_1 等抗体。此外，脑脊液中 IgG、IgA 升高，并出现寡克隆 IgG。近期的研究认为自身免疫反应性 T 细胞和活化的单核细胞及巨噬细胞从血液进入周围神经参与损害周围神经的过程，细胞间黏附分子（ICAM-1）起着一定的作用。尽管一些实验研究结果并不完全一致，但已明确 GBS 是由细胞及体液免疫介导的，由周围神经特异性抗原引发的抗体导致髓鞘脱失的疾病。

二、病　理

神经病理改变主要在周围神经系统。我院剖检的 8 例均符合经典的病理改变。这 8 例年龄 2～35 岁。发病至死亡时间最短者 4 天，最长者 30 天。经肉眼观察：1 例呈双侧小脑扁桃体疝，1 例为右侧轻度小脑扁桃体疝。其余 6 例脑和脊髓外观及其切面均无异常。8 例周围神经外观无异常。显微镜检查：①周围神经系统：病变主要在颈膨大和腰骶膨大的前根、马尾及坐骨神经。8 例颈膨大的前根内均见多数灶性淋巴细胞及巨噬细胞浸润。在灶性浸润区域，髓鞘破坏也比较严重。在神经根、马尾及坐骨神经纤维间并非总是以典型的灶性浸润出现，有时仅见散在单个的淋巴细胞。8 例前根的髓鞘失去正常结构而呈肿胀、崩解或节段性脱失。马尾和坐骨神经的髓鞘呈同样的改变。前根、马尾和坐骨神经的轴突肿胀，弯曲，粗细不均，重者碎断。一般轴突损害较髓鞘破坏的程度轻，但有 2 例其轴突损害和髓鞘破坏的程度均很严重。雪旺细胞增生见于 2 例病程较长者，分别死于发病后第 23 天和 30 天；②中枢神经系统：脑神经核及脊髓前角内，尤其和受损前根相应节段的神经细胞，有的呈尼氏体溶解，多为中央性。大脑皮质神经细胞及小脑普肯野细胞外间隙因水肿而加宽。这些改变和国内报道的急性以脱髓鞘为主的病例相一致。

90 年代初在我国北方发现的 GBS 变异型即急性运动轴突性神经病（acute motor axonal neuropathy, AMAN），其病理改变主要在轴突。前根及周围神经广泛程度不一的 Wallerian 样变性，髓鞘脱失轻微，炎性病灶少见。病变的纤维虽无淋巴细胞浸润，但在变性区域可发现巨噬细胞。并认为此型和 CJ 感染关系尤为密切（李春岩等　1993）。

三、临床表现

发病前常先有上呼吸道或消化道感染前驱症状如发热、腹泻等。1～2 周后四肢呈不同程度对称性下运动神经元性瘫痪，并常由双下肢开始呈上升性累及双上肢。一般历时 1 周左右瘫痪达最大程度，少数历时 3～4 周停止发展。常伴双侧面神经瘫痪。严重者出现吞咽困难、发声无力和呼吸肌瘫痪。少数出现眼外肌瘫痪。常诉肢体麻木等感觉异常，但客观检查不一定发现手套袜型感觉障碍。可有心动过速、多汗及突发性高血压等自主神经系统功能障碍。发病最初偶有一过性锥体束征或膀胱括约肌障碍。

实验室检查：脑脊液在发病后 1～2 周出现蛋白细胞分离现象，并在第 2～8 周最为显著，以后渐渐恢复。WBC 数不超过 $10 \times 10^6/L$，细胞学分类以淋巴细胞及单核细胞为主，并可见巨噬细胞。蛋白含量显著增高。糖及氯化物正常。

电生理检查：运动神经传导速度明显减慢，F 波潜伏期延长或消失见于脱髓鞘性 GBS。若为 AMAN 则运动神经传导速度正常或轻度减慢。感觉纤维的 F 波潜伏期正常或轻度延长。

GBS 可以再次发生。一般相隔数月至数年称再发型 GBS。再发时症候常重于首次发作。Fisher 综合征为 GBS 的另一种变异型。此型起病呈急性进展，主要为眼外肌瘫痪、共济失调和腱反射消失三联征，偶可伴以四肢轻瘫及 CSF 蛋白细胞分离。这些 GBS 的变异型的发病机制和以髓鞘脱失为主者有所不同。

四、诊断及鉴别诊断

GBS已参照国际资料制定出我国的诊断标准（中华神经精神科杂志编委会，1993）。一般根据病前有上呼吸道或胃肠道感染前驱症状、1～2周后迅速发展四肢下运动神经元瘫痪，严重者出现球肌和呼吸肌瘫痪即应考虑本病。若CSF呈蛋白细胞分离，瘫肢电生理检测提示周围神经干近端或远端受损更有助确诊。

儿童患者早期应和急性脊髓灰质炎相鉴别。成人应注意和急性脊髓炎、低钾性周期性瘫痪、铅、砷所致的急性中毒性多发性周围神经病及癌性多发周围神经病相鉴别。

五、治疗及预后

1. 皮质类固醇疗法　自50年代开始应用皮质类固醇治疗GBS以来，由于疗效不定，致使可否作为常规采用，至今尚有争论。估计疗效可能和用药时机、剂量选择、临床类型及个体因素均有关系，但至今仍然应用。一般发病早期采用氟美松静脉滴注，成人15～20mg/d，连用7～10天，以后逐渐减量。一般共用15～20天。儿童剂量酌减。近年来采用大剂量甲基泼尼松龙冲击疗法认为效果较好。成人800～1 000mg/d，静脉缓滴，连续5天，以后改为泼尼松口服40～60 mg/d，并渐减量，一般共用1个月左右。疗效可能和血中浓度高，对人体免疫系统具有强烈抑制作用，从而能改善炎性反应有关。但本疗法可引起肺部感染，血糖升高，血压骤升及消化道出血等副作用，应在严密观察下进行。

2. 大剂量静脉注射免疫球蛋白（intravenous immunoglobulin，IVIG）　早期开始应用效果较好。剂量为400mg/(kg·d)，连用5天。静滴速度开始宜慢，一般比较安全，但也可出现面部潮红、血压降低、头痛、发热及恶心等副作用。IVIG的疗效可能和该药能和病理性自身抗体发生竞争及抑制B淋巴细胞克隆增生和降低自身免疫球蛋白的产生有关。

3. 血浆交换（plasma exchange，PE）　治疗目的为清除致病性循环抗体，减轻周围神经损害。适用于严重进展的患者。每次血浆置换按40ml/kg计算，代以5%白蛋白生理盐水。治疗5～10次，历时5天～3周。相对禁忌证为严重电解质紊乱伴心律失常、出血、近期有心肌梗死或疑有心肌梗死和严重肝、肾功能衰竭等。PE的疗效和IVIG相近，但应有良好的设备。

在GBS治疗过程中，对可能发展为呼吸肌瘫痪者应注意及早采用呼吸机甚至气管切开。此外，应预防肺部感染，防止电解质紊乱。吞咽困难者及早鼻饲，予以充足的营养。在有条件的医院，应对重症患者进行心、肺功能监护。一般维生素B_1、B_{12}均可应用。

GBS多死于呼吸肌瘫痪。我院1963～1973年共收治231例。当时主要依靠的药物为氢化可的松静脉滴注。处理呼吸肌瘫痪以早期气管切开给氧为主。死亡率为23.2%。死亡者几乎全部有呼吸肌瘫痪。其后对生存者111例进行长期随访，平均随访时间为3年2个月（6个月～10年）。内中64.4%完全康复，留有后遗症者32.2%，死亡3.4%。这和同期其他医院（河南医学院附属医院神经科　1975）的报道接近。近年来随着治疗药物的发展和呼吸机等技术设备的改进，早期即可得到合理的治疗，故死亡率已大幅度降低。我院1994～2000年间共收治176例，死亡率为5.7%。此外，由于神经康复设备的完善和规范的训练，致残程度也明显得到改善。

临床病理讨论

病历摘要 男性，10岁。患儿于入院前10天四肢无力，进行性加重。8天前开始进食饮水呛咳，继以呼吸困难。病前无发热及腹泻史。入院检查：神志清晰，发声嘶哑无力。呼吸35次/min，脉搏120次/min，体温37℃，血压110/75mmHg。两肺布满干湿性啰音，右下肺呼吸音减弱。眼底正常，双侧面部表情肌力减弱，双侧鼻唇沟变浅，双侧咽反射（－）。四肢完全性弛缓性瘫痪，心电图示阵发性房性心动过速。

治疗经过 入院后立即气管切开，吸痰给氧。给予氢化可的松50mg/d，静脉滴注。给红霉素和庆大霉素治疗以及鼻饲营养等，共12天。于入院第13天晨，突然面色苍白，心率增快达182次/min，血压40/20mmHg，经抢救无效死亡。

病理检查 死后6小时尸检。大体观察：脑和脊髓外观未见异常。显微镜检查（HE、尼氏、Loyez及Weil髓鞘、镀银轴突染色）：主要病变在脊髓前根及坐骨神经。脊髓前根可见多处淋巴细胞及巨噬细胞灶性浸润，该处髓鞘破坏程度也较严重。前根髓鞘肿胀并呈节段性破坏消失。前根的轴突弯曲，粗细不均，偶见碎断。前根轻度雪旺细胞增生。脊髓前角神经细胞有的呈中央性尼氏体溶解。延髓舌下神经核个别细胞呈轻度尼氏体溶解及核偏位。大脑各叶神经细胞周围间隙增宽。病理诊断：①GBS；②间质性肺炎；③慢性食管炎合并溃疡及出血（图25-10～13）。



图25-10 颈$_6$前根示淋巴及巨噬细胞浸润，该区髓鞘破坏严重 HE×134

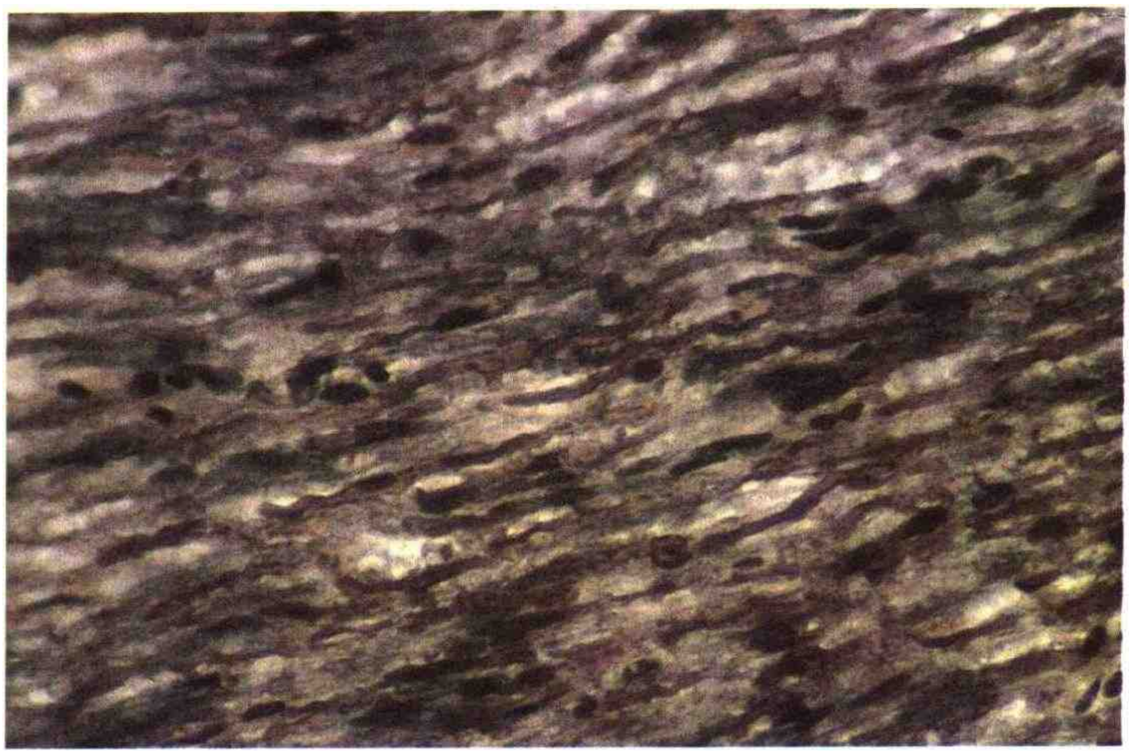


图 25-11　颈$_6$前根髓鞘肿胀、崩解及脱失　Loyez × 134

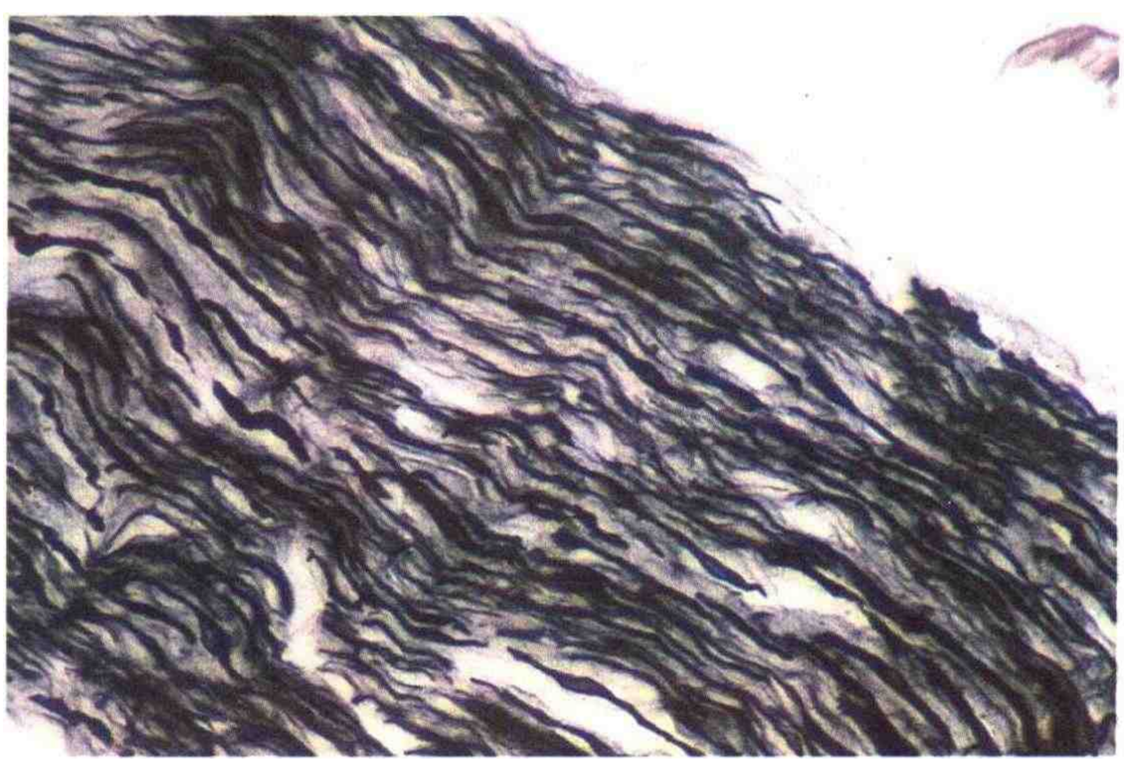


图 25-12　颈$_6$前根轴突肿胀、粗细不匀、偶见碎断　镀银 × 134



图 25-13 颈$_6$前根雪旺细胞增生 HE×134

讨论 本例神经病理改变主要在周围神经系统。特别是脊髓前根呈显著的髓鞘崩解和节段性脱失，并可发现灶性炎细胞浸润。炎细胞以淋巴细胞和巨噬细胞为主。轴突粗细不均，但其损害程度相对较轻，故属经典的炎症性脱髓鞘性神经病理改变。由于脊髓前角及脑神经核未见神经细胞变性、坏死和炎细胞浸润，也无噬神经细胞现象，故可排除急性脊髓灰质炎。本例前角神经细胞出现尼氏体溶解，是由于相应的轴突损害引起的逆行性反应。

本例自入院时出现心动过速，死前尤为明显，并突然血压下降，迅速死亡。但尸检并未发现心脏本身病变，故可能和本病引起的自主神经功能障碍有一定的关系。曾有学者指出本病自主神经功能障碍引发致死性心律失常，可成为本病突然死亡的主要原因（Kanda T，1989）。此外，早期已有呼吸道感染，气管切开后，感染更难控制，尸检证实为间质性肺炎也是死亡原因之一。

曾有学者认为对重型（呼吸肌＋球肌＋四肢肌瘫痪）患者采用激素治疗并不能改变其病程（Goodall等 1974），甚至可以使病情加重，本例可能属于此类。

临床病例讨论

病历摘要 女性，71岁。患者入院前14天曾喉痛，又长时间吹电风扇，5天前晨起发现四肢无力，左下肢尤重且进行性发展。次日四肢活动困难，需人扶助才能站立及行走。即去某医院经脑CT检查未见异常，按缺血性脑血管病处理，曾给脱水剂等治疗，因病情加重，做心电图示心率75次/min，V_1导联T波倒置，V_2导联T波呈负、正双相，V_3导联T波低平并有u波。空腹血钾3.1 mmol/L（正常值3.5～5.3 mmol/L）。又按“低血钾症”处理，每日口服果味钾6g，并随静脉滴注激化液给10%kcl 10ml，连续3天。但病情继续加重，四肢难以活动及胸闷而转来我院。入院检查：神志清晰，呼吸费力，语言低弱，饮水呛咳，胸闷憋气。呼吸20次/min，脉搏80次/min，体温36.8℃，血压140/90 mmHg。眼底动脉稍细，脑神经外观正常，四肢肌张力降低。肌力双上肢近端Ⅰ级，远端

Ⅱ级，双下肢Ⅰ级～Ⅱ级。四肢各肌腱反射消失。未引出病理反射。无感觉障碍。心电图示窦性心动过速。胸、腹部未见异常。

治疗经过 立即间歇吸氧，给予免疫球蛋白（IVIG）7.5g/d，静脉滴注共6天。同时静脉滴注氟美松10 mg/d，共10天，以后5 mg/d共5天。每日随补液给予10%氯化钾10ml。入院第5天查血钾3.9mmol/L。此后口服氯化钾3g/d，共10天。患者于入院后15天开始病情好转，四肢肌力逐渐恢复。胸闷、进食呛咳及语声微弱先消失并开始下床活动。第23天出院时除四肢活动肌力稍弱外已基本痊愈。出院后口服维生素B_1及B_{12}，历时3个月完全恢复。1年半后门诊随访：四肢肌力正常，各肌腱反射（+），血钾4.33mmol/L，肝、肾功能正常。最后诊断：①GBS；②低钾血症。

讨论 本例病前有呼吸道感染，5天后开始四肢呈迅速进展性瘫痪，于第5～6天开始出现呼吸肌及球肌瘫痪，经及时采用IVIG及激素治疗，病情得到控制。经过10余天稳定后，症状开始好转，共历时10余周痊愈。本例虽然未经脑脊液及电生理学检查仍可诊断为GBS。但有几点应予注意：①本例为老年人，但本症最多见于青年及儿童。对老年患者应特别谨慎排除其他原因所致的多发周围神经病。本例曾从血生化，超声检查各内脏，并在1年半后加以随访，未见其他病因；②本例病初曾在某院查心电图提示有低钾的改变，虽非典型表现，但根据当时血钾偏低（3.1mmol/L），故仍有短时“低血钾症”存在。给予补钾治疗，病情仍然继续恶化，并出现呼吸肌及球肌瘫痪，且瘫痪症候历时约4个月才完全康复。此外，按GBS治疗后，未再补钾，血钾复查已属正常，但瘫痪仍在严重阶段。这些现象均难以“低钾性周期性瘫痪”来解释。本例低钾的原因一直不明，怀疑与起病时患者因感染而摄钾减少、肾脏排钾增多以及病初用过脱水剂可能有关；③本例IVIG用量约为常量的一半（7.5g/d），但反应仍然较好，是否与合并氟美松治疗有关值得考虑。

（李大年）

第三节 慢性炎症性脱髓鞘性多发神经根神经病

慢性炎症性脱髓鞘性多发神经根神经病（chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy，CIDP）也称慢性Guillain－Barré综合征，但并非GBS的慢性型，而是不同的疾病。

本病病因尚不清楚。本病患者血清中曾发现抗周围神经髓鞘抗体，腓肠神经有髓纤维的雪旺细胞膜上有IgG、IgM沉积。故本病发病机制属免疫介导的周围神经脱髓鞘疾病。本病病理改变主要在脊神经前、后根和脊神经，呈炎性髓鞘脱失及肥大增粗。腓肠神经活检可见有单核细胞及巨噬细胞浸润。

本病可见于任何年龄，以青年及儿童多见。男、女均可患病。病程呈缓慢、阶梯式或以复发缓解式进展。四肢对称性远端或近端无力，腱反射消失，并有感觉障碍。呼吸肌多不受累。很少有病前感染性前躯症状。脑脊液呈蛋白细胞分离现象，IgG合成率升高，寡克隆区带阳性。瘫肢电生理检查：运动传导速度显著减慢或传导阻滞，F波潜伏期延长，同时感觉传导速度潜伏期延长。发病早期颇似急性GBS，若病程超过4周仍在不断进展即应考虑本病。但近年来发现有的患者症状在4～8周达到高峰，以后停止发展则属亚急性

炎性脱髓鞘性多发神经根神经病。此外，CIDP 应和其他病因所致慢性进展的多发性周围神经病相鉴别如慢性金属中毒和癌性周围神经病等。

本病对皮质激素治疗反应良好。每晨泼尼松 60～100mg 一次口服，连续 2～4 周。肌力好转后，缓慢减量，共服半年。对皮质激素治疗无效者应重新考虑诊断是否正确，再改服环磷酰胺或硫唑嘌呤治疗。此外，静脉免疫球蛋白（IVIG）或血浆置换疗法均可改善病程。

（李大年）

第四节　Crow－Fucase 综合征

Crow－Fucase 综合征又称 POEMS 综合征，由 Crow 和 Fucase 分别于 1956 年和 1968 年首先报告，国内自 1987 年以来已有超过 50 例的病例报告。本病是以多发性周围神经病为主要临床表现的一种多系统受累疾病，在整个病程中几乎所有病例都合并骨髓瘤或髓外浆细胞瘤，或出现 M 蛋白或多克隆蛋白。POEMS 是指多发性周围神经病（polyneuropathy）、脏器肿大（organomegaly）、内分泌病变（endocrinopathy）、M 蛋白（M protein）和皮肤损害(skin changes)。

一、病因和病理机制

近几年有关 POEMS 综合征的发病机理研究取得了较大进展。主要有以下两个方面。

1. 前炎性细胞因子学说　与 POEMS 有关的前炎性细胞因子（proinflammatory cytokine）主要有 IL－1β、IL－6、TNF－α 和 TNF－β1。研究显示 POEMS 综合征患者的循环 IL－1β、IL－6、TNF－α 水平明显升高，而在多发性骨髓瘤不伴周围神经病的患者中不增高。前炎性细胞因子是一种亲多种组织的细胞因子，可与人体的多种组织发生作用。POEMS 病患者前细胞因子 IL－1β、IL－6 和 TNF－α 系统明显激活，而 TNF－β1 的拮抗作用相对减弱，不足以对抗 IL－1β、IL－6 和 TNF－α 对细胞的毒性作用，这可能是 POEMS 综合征多系统损害的重要病理机制。

2. 血管神经屏障学说　血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）是一种血管通透因子，由富含 VEGF 的血小板在血管内皮积聚后释放，主要作用是增加微血管通透性，破坏血管神经屏障。血清补体和凝血酶通过通透性增加的微血管进入神经组织后，产生神经毒性作用，导致神经损害。研究显示 POEMS 综合征患者血清 VEGF 水平较 CIDP、AIDP 和其他周围神经病高 15～30 倍，但脑脊液中 VEGF 的水平无差别。部分患者经免疫抑制治疗后，VEGF 水平下降，临床症状改善。因此 VEGF 不仅是诊断 POEMS 的实验室依据，而且也可用于 POEMS 综合征的治疗监测。

二、病　　理

1. 腓肠神经活检　可见轴突变性和节段性脱髓鞘。

2. 皮肤活检　可见色素细胞增生，真皮层结缔组织变性、增厚，小血管周围有淋巴细胞浸润。

3. 肌肉活检　表现为神经源性损害，肌间质有淋巴细胞和浆细胞浸润。

三、临床表现

本病平均发病年龄为46岁（27～80岁），约25%为40岁以下发病。男女发病比例为2:1。国内1987～1993年间文献报告50例，平均发病年龄为47.5岁，男女比例为2.3:1，与国外相近。本病起病隐袭，进展缓慢，主要临床症状可归纳为以下7组。

1. 慢性进行性运动感觉周围神经病　100%的患者均有多发性周围神经病，主要表现为四肢远端深浅感觉减退，呈手套袜子样分布，同时有四肢远端肌萎缩，并逐渐向近端发展，下肢通常较上肢重。还可有感觉异常，包括疼痛、麻木和灼烧感。腱反射减低或消失。

2. 皮肤改变　弥漫性皮肤色素沉着（93%）、皮肤增厚、坏死和多毛（81%）。

3. 全身水肿　包括视乳头水肿（62%）、双下肢的凹陷性水肿（91%）、腹水（62%）和胸腔积液（40%）。

4. 内分泌改变　包括男性乳房肿大（68%）、阳痿（78%）；女性闭经（68%）。还可合并糖尿病（28%）。血T_3、T_4水平降低（24%）。

5. 脏器肿大　肝脾肿大（82%，39%）和全身淋巴结肿大（35%）。

6. 浆细胞增生性疾病　最常见为骨硬化性骨髓瘤（osteosclerotic myeloma），其次为髓外浆细胞瘤，溶骨性多发性骨髓瘤少见。

7. 其他　包括低热（70%）、多汗（66%）、杵状指（56%）、类似于增殖性肾小球肾炎的肾病、急性动脉闭塞、肺动脉高压、血小板增多和真性红细胞增多。

X线检查：包括骨硬化改变、溶骨性改变或两者并存，其中以骨硬化最为常见。主要累及骨盆、锁骨、肋骨、肱骨、股骨、胸腰椎骨和颅骨。X线表现为骨骼增生或破坏。

脑脊液检查：脑脊液蛋白升高，细胞数正常。

血清学检查：血清蛋白电泳可有M蛋白（75%），但增高不显著，多为IgG，少数为IgA。其成分多为λ型轻链，很少为κ链。部分患者可有双克隆（biclonal）、多克隆蛋白（polyclonal）、抗核抗体和类风湿因子可阳性。

尿检查：可有本周氏（Bence Jones）蛋白。

骨髓穿刺：可见浆细胞增生，骨化性骨髓瘤时浆细胞比例多在5%以下，多发性骨髓瘤（溶骨性）时多超过10%。淋巴结活检可见浆细胞瘤或浆细胞增生。

肌电图检查：呈神经源性损害，运动和感觉传导速度均减慢。

四、诊断和鉴别诊断

本病有两个基本表现，一是多发性周围神经病，二是有骨髓瘤（包括硬化型或骨溶解型）或髓外浆细胞瘤或血清蛋白电泳出现M蛋白或多克隆蛋白。具备2项基本表现再加上上述7项临床表现中的另外一项即可确诊。鉴别诊断包括多发性骨髓瘤、CIDP、结缔组织病和癌性神经病。

五、治疗和预后

本病治疗效果不佳。可采用皮质激素、环磷酰胺、硫唑嘌呤和大剂量免疫球蛋白等免疫抑制剂治疗，半数患者症状有一定程度的缓解。骨髓瘤和浆细胞增生的患者可采用化

疗、放疗或手术切除的方法治疗，孤立性骨髓浆细胞瘤放疗效果好。

本病缓慢进展，预后不良，平均存活时间为33个月。主要死亡原因为周围神经病、心衰和恶液质。

临床病例讨论

病历摘要 患者，男，34岁，因双下肢麻木无力2月，加重20天，于2001年4月2日收入院。2个月前无明显诱因出现双下肢麻木、无力，未引起重视，近20天上述症状加重，行走困难，伴双足和小腿水肿，性功能低下、阳痿。无肢体疼痛，大小便正常。无发热，无用药和毒物接触史。

体格检查 心率78次/min，血压130/80mmHg，表浅淋巴结不大，全身皮肤未见异常。有杵状指。双下肢近端肌力4级，远端5级，小腿肌群轻度萎缩，膝踝反射等叩（+），双足痛觉过度，深感觉无异常，无病理征。

实验室检查 RBC 4.52×10^{12}/L，Hb 153g/L，WBC 6.3×10^{9}/L。HBsAg（+），HBeAg（+），抗HBc（+），抗HCV（－），抗HEV（－），抗HAV（－）。血清免疫球蛋白检查正常。外周血淋巴细胞分类 CD_3 52.37%，CD_4 25.50%（↓），CD_8 28.17%，CD_4/CD_8 0.89（↓）。血生化和尿便常规均正常。脑脊液蛋白1.0g/L，IgG 187mg/L（↑），IgA 11.1mg/L，IgM 6.95mg/L，细胞学检查正常。肌电图检查：右胫神经运动传导速度踝—膝36.5m/s，右腓神经运动传导速度踝—膝为22.2m/s。左右胫骨前肌和右腓肠肌均有失神经电位，结论：神经源性损害（周围神经病变）。

治疗经过 入院后按周围神经病给维生素 B_1、B_{12}、肌苷等营养神经治疗，新鲜血浆200ml×4次，蓉生静丙10g/d×4日，地塞米松5mg×10日，症状稍有好转，遂自动出院转入北京某医院神经内科治疗。在该院住院期间，双下肢无力逐渐加重，近端肌力3级，远端2级，并逐渐累及双上肢，远近端均匀受累，肌力4级。手足和面部皮肤逐渐变黑。住院期间（2001年4月23日至5月24日）再次腰穿，脑脊液蛋白86mg/dl，Glu 68mg/dl，CL^- 109mol/dl，MBP正常，IgG 22.1mg/dl（↑），IgA 1.15mg/dl（↑），IgM 0.69mg/dl，寡克隆区带（－）。血清蛋白电泳：Alb 4.88g（59.5%），α_1 0.18g/dl（2.2%），α_2 0.6g/dl（7.3%），β 0.73g/dl（8.9%），γ+"M－protein" 1.81g/dl（22.1%，↑）。血清免疫电泳：IgG 1790mg/dl（↑），IgA 182mg/dl，IgM 190mg/dl，IgD 100mg/dl，IgE 201mg/dl（↑）。检出血清M蛋白成分为IgG，免疫固定电泳分析为IgG－λ型，尿本周氏蛋白定性（－）。肿瘤4项检查CEA、CA125、CA199和PSA均在正常范围内。血雄激素水平为93.2ng/dl，PRL 588mIU/L（↑），$T_3$82.7 ng/dl，$T_4$8.31ug/dl，TSH 6.04 uIU/dl（↑），ACTH<10.00pg/ml。两次骼穿示骨髓增生明显活跃，浆细胞占2.5%，可见双核相。胸椎X线检查示 T_6 椎体病变，椎体密度均匀增高（图25-14）。颅骨X线示左顶后类钙化小点状影，双肺及骨盆X

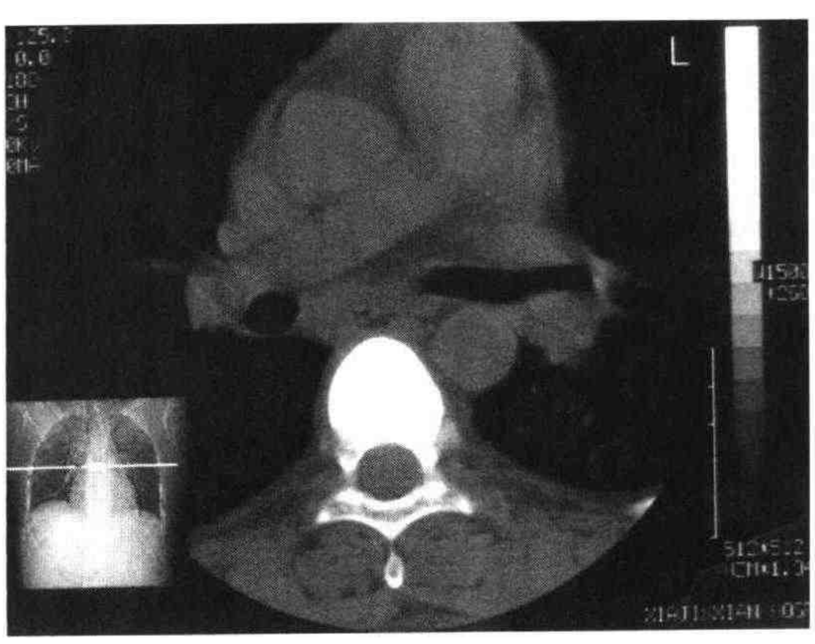


图25-14 POEMS综合征，CT扫描示 T_6 锥体呈高密度的骨硬化改变

线检查正常，腹部B超正常。静脉注射$99^{m}Tc$－MDP 25ml，4小时后行全身前后位ECT照相示$T_{6\sim8}$处放射性增强。脊髓MRI强化后可见马尾神经部分强化，脊髓内未见异常信号，考虑马尾神经炎可能性大。北京宣武医院腓肠神经活检HE、Flemming染色示有髓纤维脱失，部分轴突变性，间质内血管成分不多，无炎性细胞浸润，Masson染色正常。病理结论为脱髓鞘病变，最后诊断为POEMS综合征。患者发病5个月后再次复查腹部B超示肝脾肿大，此时病人已不能独立行走，双下肢仍水肿，皮肤发黑、多毛。

讨论　本例患者以双下肢对称性运动感觉型周围神经病起病，伴双下肢水肿，以后逐渐累及双上肢，内分泌系统受累表现为阳痿和PRL、FSH水平升高，起病3个月后逐渐出现皮肤发黑，血清检出M蛋白，脊椎CT示T_6椎体硬化，呈均匀高密度，病后5个月出现肝脾肿大，腓肠神经活检示脱髓鞘病变，以上临床特点和实验室检查结果均支持POEMS综合征的诊断。本例患者发病早期周围神经病症状突出，而皮肤改变和脏器肿大不明显，未引起注意。但首诊时已有阳痿和双下肢水肿，应该想到本病的可能。T_6椎体骨化、髂穿浆细胞比例小于5%以及血清出现M蛋白提示合并骨硬化性骨髓瘤，但这些实验室检查异常并不表现为相应的临床症状和体征，容易被忽略。因此提醒我们注意对原因未明的周围神经病患者，均应常规进行髂穿和全身骨骼X线检查，及时明确有无骨髓瘤。本例患者病情进展比较快，对激素和免疫球蛋白治疗效果差。由于T_6椎体有骨质硬化性改变，局部放疗可能会有一定疗效。

（焉传祝）

第五节　单克隆丙种球蛋白病伴周围神经病

丙种球蛋白又称γ球蛋白，正常情况下进行免疫电泳，丙种球蛋白有恒定的区带。M蛋白是血液中的一种异常丙种球蛋白，可通过免疫电泳或免疫固定实验（immunofixation test）检出。该蛋白通常为单克隆抗体蛋白，是由源于B细胞系的单克隆浆细胞过度增殖并分泌产生，故称M蛋白（monoclonal protein）或M峰（M－spike），又称副蛋白（paraprotein）。正常人群中可以有M蛋白出现，30～40岁之间出现率为0.1%，70岁以上年龄组可达3%，随年龄的增加及合并感染和炎症性疾病，该比例可能还会增加。血液中出现过多的M蛋白时称为单克隆丙球病（monoclonal gammopathies），也称免疫球蛋白病、副蛋白病或浆细胞病。

1/3的单克隆丙球病见于已知的临床综合征，称为恶性单克隆丙球病，包括多发性骨髓瘤（症状性多发性骨髓瘤、骨硬化性骨髓瘤、浆细胞白血病、髓外浆细胞瘤、孤立性骨浆细胞瘤等）、Waldenstrom巨球蛋白血症和淋巴瘤（Casetleman's病、高敏性肾病和慢性白血病）。余下2/3包括原发性淀粉样变性、冷球蛋白血症、重链病和意义未明的单克隆丙球病（monoclonal gammopathy of undetermined significance，MGUS），后者又称良性或非肿瘤性单克隆丙球病，其特点为血清M蛋白低于3g/L，骨髓中浆细胞比例通常在5%以下，尿中无或仅有少量M蛋白，无贫血、高钙血症、肾功能不全和溶骨性损害。血清M蛋白水平稳定，不伴有多发性骨髓瘤、巨球蛋白血症、淀粉样变性等有关疾病。但MGUS有时只是一个过渡性阶段，约15%可发展为骨髓瘤，3%可分别发展为巨球蛋白血症和淀粉样变性。

血液中出现M蛋白对周围神经的病理意义在于M蛋白中包括一种或多种抗髓鞘或轴突膜的抗体，如抗MAG、GM1和GD1抗体。在原因未明的特发性周围神经病中，有10%合并单克隆丙球病，而MGUS中有29～71%合并周围神经病，提示单克隆丙球病与周围神经病有关。单克隆丙球病合并周围神经病时称为副蛋白血症周围神经病（paraproteinemic neuropathies）。

一、病因和发病机制

周围神经髓鞘由多种糖脂和糖蛋白构成，其中鞘糖脂（glycosphingolipids）和髓鞘相关蛋白（myelin associated glycoprotein，MAG）被认为是免疫介导的周围神经病的相关抗原。

鞘糖脂包括神经节苷脂（GM）和硫酸糖苷脂，前者根据所含唾液酸数量的不同又可分为GM1、GM2、GD1a、GD1b、GT1B、GQ1b和LM1。后者包括脑硫脂和SGPG（sultate－3－glucuronyl paragloboside），其中SGPG与免疫介导的周围神经病关系最为密切。由于不同抗原的空间分布不同，各自介导的周围神经病的临床特点也不相同。如GM1主要分布在运动神经的髓鞘上，由它介导的周围神经病为单纯运动神经病。GD1b主要分布在感觉神经的髓鞘上，因而介导产生感觉性周围神经病。

MAG是神经髓鞘上的一种较小的糖蛋白，集中分布在轴周雪旺细胞膜和髓鞘的结旁袢上，是连接轴突和雪旺细胞的黏附分子，它含5个类免疫球蛋白区和一个碳水抗原决定簇（图25-15），该抗原决定簇可以与HNK－1黏附分子发生反应。

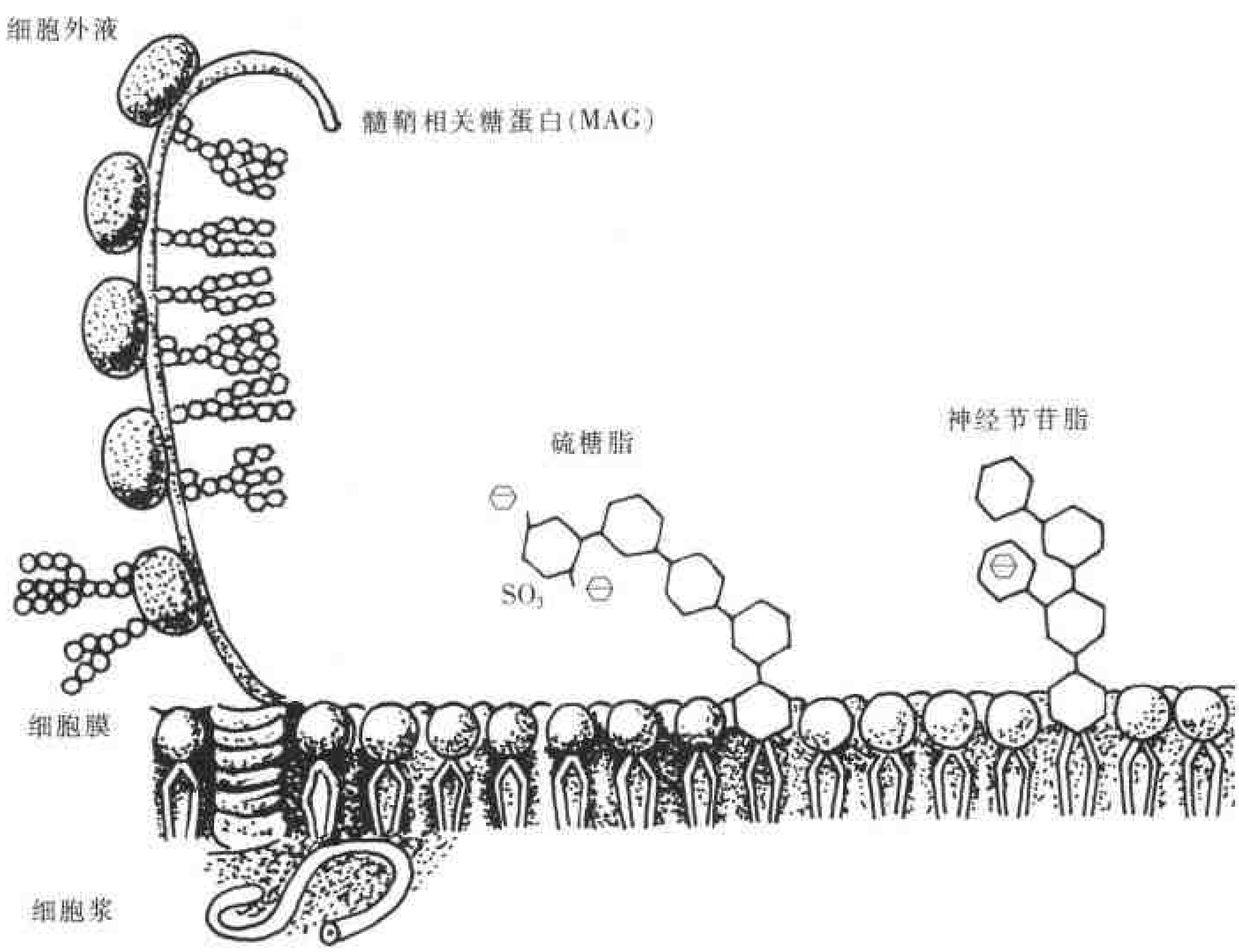


图25-15　周围神经上与副蛋白神经病有关的3个主要糖结合抗原（glycoconjugate antigen）的位置和结构示意图

单克隆丙球病合并周围神经病的重要病理机制是M蛋白中含有多种直接作用于髓鞘和轴突膜的抗体。如MAG抗体能插入排列紧密的髓鞘板层结构中，并与MAG结合，从而破坏髓鞘结构的完整性和稳定性，导致产生脱髓鞘性周围神经病。免疫组化研究已经发现周围神经上有免疫球蛋白和补体的沉积。动物实验也证实应用MAG、GM和SGPG免疫动物或应用病人的血清被动转移均可成功建立脱髓鞘神经病的动物模型。

二、病　理

腓肠神经活检可见节段性脱髓鞘或轴突变性，有时可见雪旺细胞增生形成洋葱头样结构，少数病例有单核细胞浸润。免疫荧光和免疫细胞化学研究可发现髓鞘边缘部有IgM－κ链沉积。

三、临床表现

与周围神经病有关的恶性或特殊的单克隆丙球病的临床、病理和肌电图特点见表25-1。

表25-1　与周围神经病有关的恶性或特殊的单克隆丙球病

疾病类型	神经病	系统表现	副蛋白	肌电图	病理表现	治疗
多发性骨髓瘤	对称，远端 运动感觉、 感觉，较轻 似CIDP	骨痛，疲劳 贫血， 肾功不全 高钙血症	IgM－κ IgG－κ	轴突	轴突变性 伴或不伴 淀粉沉积	无
Waldenstrom 巨球蛋白血症	对称，远端 感觉、运动感觉 进行性，似CIDP	疲劳消瘦 鼻血，脑病 视物模糊	IgM－κ	脱鞘	脱鞘 IgM 沉积	血浆交换 氯喹 强的松
骨硬化性骨髓瘤	对称，进行性 远端和近端 运动感觉 反射低	POEMS Casetleman病	IgG－λ IgA－λ	脱鞘	脱鞘 轴突变性 伴或不伴 炎症浸润	放疗 强的松 切除 环磷酰胺
淀粉样变性	对称，远端 自主神经，感觉、 痛性，进行性	充血心衰 肾衰，巨舌 肝脾大 体重下降	IgG－λ IgA－λ	轴突	轴突变性 淀粉沉积	强的松 自身干细 胞移植
冷球蛋白血症	对称，远端， 痛性，多灶性 运动感觉， 多发单神经病	肝脾大 紫癜关节痛 感觉小腿溃疡 雷诺氏现象	IgM IgG	轴突	轴突变性 血管炎 炎性浸润	环磷酰胺 强的松 血浆交换
淋巴瘤 （Casetleman's病 过敏性淋巴结肿 大和慢性白血病）	纯感觉，纯运动 运动感觉 运动神经元病， 似CIDP或AIDP	淋巴结病 疲劳，消瘦 POEMS	IgM IgG	脱鞘	轴突变性 淋巴瘤 浸润	血浆交换 强的松 化疗

MGUS或良性单克隆丙球病合并周围神经病主要见于50岁以上，起病隐袭，临床表现为足麻木、感觉异常、平衡障碍和行走不稳，深感觉和触觉受累明显。半数患者有疼痛不适。病程常迁延数年至数10年，晚期有下肢远端无力和不同程度萎缩，但很少因肌肉无力而导致卧床不起。少数患者可表现为单纯性运动神经病，颇似运动神经元病的表现。电生理检查有时可有局限性运动传导阻滞，脑脊液蛋白常增高。M蛋白的类型与周围神经病的临床表现和肌电图特点有关。IgM型M蛋白患者，肢体震颤、深感觉缺失和共济失调比较严重，肢体远端无力出现较晚，电生理检查有明显的脱髓鞘改变。IgG型M蛋白患者电生理检查表现为轴突型神经病。

四、诊断与鉴别诊断

对原因未明的特发性周围神经病应常规进行尿和血清的蛋白电泳和免疫电泳，以检测有无M蛋白。有时虽然血清中M蛋白阴性，但M蛋白的轻链可以进入尿中，称为本－周氏蛋白，尿中本－周氏蛋白与血清M蛋白有相同的临床意义，因此尿的检测必须与血清同时进行。单克隆丙球病周围神经病与CIDP和多灶性运动神经病之间的关系目前还无法确定。CIDP与某些类型的单克隆丙球病周围神经病的临床表现和电生理特点非常相似，且均有脑脊液蛋白升高，而1/4的CIDP又可合并单克隆丙球病。20%～84%的多灶性运动神经病患者的血清中可检测到GM1抗体，其中20%为单克隆，其余为多克隆。推测CIDP和多灶性运动神经病与单克隆丙球病周围神经病可能存在共同的病理生理机制。

五、治疗和预后

恶性单克隆丙球病周围神经病的治疗见表25-1。良性单克隆丙球病中，IgG和IgA型M蛋白患者对大剂量的免疫球蛋白治疗有效，给药数天或数周后症状获得改善。血浆交换、类固醇和其他免疫抑制治疗也能取得一定疗效。免疫吸附的方法能清除血液中的IgG抗体和补体，但有可能导致病情一过性加重，须每月进行1次。IgM型良性单克隆丙球病对免疫抑制治疗效果较差，必须应用足量的环磷酰胺或氯喹使M蛋白下降到一定水平后方能取得临床改善。

（焉传祝）

第六节　多灶性运动神经病

多灶性运动神经病（multifocal motor neuropathy，MMN）又称多灶性脱髓鞘性运动神经病。主要特点是肢体远端为主的非对称性肌无力，伴有明显的持续性、多灶性、部分性运动传导阻滞和血清GM1抗体滴度升高，对免疫球蛋白治疗反应良好。本病1985年由Parry首先报告，目前世界各地报告已达百余例，国内于力军报告6例。尽管本病临床少见，但因为是一种可治疗的周围神经病，因而近年来倍受关注。

一、病因和发病机制

至少有两点证据表明本病的发生与自身免疫有关，一是20%～84%的患者血清GM1抗体升高，二是相当一部分病人对免疫抑制剂（静脉用免疫球蛋白和环磷酰胺）治疗有

效。选择性运动神经受累可能与运动神经的 GM1 酰基鞘胺醇结构与感觉神经不同，因而与 GM1 抗体的亲和力不同有关。

二、病　理

在接近部分运动传导阻滞部位的运动神经活检显示，其主要病理改变为脱髓鞘和雪旺细胞增生形成的洋葱球样结构，无炎细胞浸润。腓肠神经活检有时可见轻度的轴突变性和脱髓鞘改变。目前仅有的 3 例 MMN 尸检资料显示均有神经根和周围神经改变，但也同时有脊髓前角神经元脱失和尼氏体溶解，2 例有 Bunina 小体，2 例有皮质脊髓束损害。因此有关多灶性运动神经病和运动神经元病之间的关系一直有争议。有学者认为确实存在一些病例，其神经元的核周部分和周围神经可同时受损，而不只是累及其中之一。

三、临床表现

起病隐匿，少数病人可为急性或亚急性起病，男性好发，男女比例为 4:1。15～70 岁均可发病，好发年龄为 20～50 岁。90%的患者以肢体远端起病，且主要累及上肢，早期以肌无力为主，双侧可不对称，分布的区域多与桡神经、尺神经和正中神经支配的范围一致，晚期可出现肌萎缩。2/3 的患者可有肌束颤动和肌肉痉挛。少数病人可有一过性的肩部疼痛和轻度的感觉异常，但无肯定和恒定的感觉障碍。腱反射多正常或减弱，偶见腱反射活跃。无锥体束征。脑神经和呼吸肌受累罕见。

神经肌电生理检查显示其特征性的改变为持续性、多灶性、部分性运动传导阻滞。后者是指在肢体的近端和远端选择两点，分别刺激运动神经，所产生的复合肌肉动作电位的幅度和面积降低，下降幅度多大于 20%，有时可高达 70%以上，且不伴异常短暂分散相。传导阻滞可同时发生于多条周围神经或同一条神经的不同节段。在尺神经、正中神经和桡神经容易检测到传导阻滞。

其他实验室检查有血清 CK 轻度增高，少数患者脑脊液蛋白可有一过性轻度升高。20%～84%的患者血清抗神经节苷脂（GM1）抗体阳性。国内报告 6 例，血清 GM1 抗体明显升高 4 例，另 2 例轻度升高。

四、诊断与鉴别诊断

神经电生理检查发现部分运动神经传导阻滞而感觉神经正常是诊断 MMN 的必要条件。临床上 MMN 易与其他远端为主的慢性肌无力和肌萎缩综合征相混淆，应注意加以鉴别。

慢性格林巴利综合征（CIDP）与 MMN 的神经活检病理均表现为髓鞘脱失和雪旺细胞增生，神经电生理检查均有神经传导速度的改变，对免疫抑制剂尤其是环磷酰胺和静脉注射免疫球蛋白反应良好，二者容易混淆。但 CIDP 临床上有客观而持久的感觉障碍，MMN 的感觉症状少且轻微。MMN 可有腱反射活跃和肌束颤动，而 CIDP 无此体征。CIDP 的脑脊液蛋白升高明显而持久，MMN 多正常或轻微升高。CIDP 对强的松反应良好，而 MMN 多对强的松治疗无效。抗 GM1 滴度升高常见于 MMN，很少见于 CIDP。神经活检 CIDP 有明显的炎细胞浸润，而 MMN 无。

MMN 有时因有明显的肌无力和肌萎缩伴肌束颤动，腱反射亢进，容易与 ALS 或 SMA

混淆。运动神经活检发现脱髓鞘改变及 IVIG 试验性治疗有效支持 MMN，磁共振光谱有皮层乙酰天门冬氨酸缺失及运动皮层磁刺激发现中枢运动传导损害提示 ALS。

五、治疗和预后

MMN 是一种可治疗的疾病。大剂量环磷酰胺冲击治疗继之以维持量口服，85%的患者临床症状获得改善，血清 GM1 抗体滴度明显下降。大剂量免疫球蛋白治疗 MMN 也有较好疗效，方法为 400mg/kg·d，连用 5 天为一疗程，用药后数小时至 7 天开始起效，平均 2 周疗效达到高峰。80%的患者有不同程度的改善，50%～60%的患者有明显改善，疗效可维持 3～6 周，因此多数患者需每月巩固治疗一次（2.0g/kg，分 5 天应用）。免疫球蛋白和小剂量的环磷酰胺联合应用可减少前者的用量。类固醇和血浆交换很少有效，类固醇甚至可加重肌无力。

MMN 预后相对良好，多数患者的病程为缓慢进行性发展，可有不同时段的平台期和自发缓解期，病程为 3 个月～30 年不等。

（焉传祝）

第七节　血管炎性周围神经病

血管炎性周围神经病（vasculitic neuropathy）是指周围神经的滋养血管发生炎症性闭塞，造成一个或多个神经的梗死或缺血性病变。血管炎的病理学特征是血管壁节段性纤维素样坏死或跨壁炎细胞浸润。

一、病因和病理机制

血管炎性周围神经病可发生于结缔组织病合并的血管炎如类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、干燥综合征和结节病等，也可以发生于原发性血管炎如结节性多动脉炎、Churg－Strauss 综合征、Wegner 肉芽肿等。另外还有相当一部分经腓肠神经活检证实的血管炎周围神经病既不合并结缔组织病，也无原发性系统性血管炎的证据，属于孤立性血管炎周围神经病。

长期以来血管炎的发生被认为与沉积在血管壁的免疫复合物介导有关。但近年来这种免疫病理学说受到挑战，详细的免疫组化病理研究显示血管壁的炎症浸润以 T 淋巴细胞为主，而不是以多形核白细胞为主，提示细胞免疫可能也有一定作用。

尽管血管炎的病理发生机制尚不清楚，但可以肯定周围神经损害是由于神经外膜直径为 75～200μm 小动脉闭塞引起远端缺血造成的。

二、血管炎的分类

继发性血管炎主要包括以下类型：

（1）感染有关的血管炎　B 型肝炎、结核、眼带状疱疹后迟发性对侧偏瘫。

（2）原发于胶原血管病的血管炎　如类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮综合征等。

（3）继发于结节病的血管炎。

（4）继发于恶性病变的血管炎　如淋巴瘤样肉芽肿病、何杰金氏病等。

(5) 药物反应性血管炎 如别嘌呤醇引起的中枢神经系统血管炎。

(6) 组织或器官移植引发的血管炎。

原发性血管炎的分类和名称比较混乱，目前仍缺乏一个确切的疾病分类标准，1952年Zeek根据临床、病理和受累血管的大小进行如下分类：

(1) 大血管炎

1) 巨细胞性动脉炎（颞动脉炎） 是一种肉芽肿性动脉炎，为累及中小动脉的坏死性动脉炎，主要累及主动脉弓及其分支，尤其是颈内动脉的颅外分支如颞动脉，50岁以上好发，常合并风湿性多肌痛。

2) 高安动脉炎（Takayasu arteritis） 为主动脉弓及主要分支的肉芽肿性动脉炎，发病年龄多在50岁以下，此点可资与巨细胞动脉炎鉴别。

(2) 中等血管的血管炎

1) 结节性多动脉炎 为累及中小动脉的动脉炎，不伴肾小球肾炎，不累及毛细血管前动脉、毛细血管和小静脉，后者可资与显微镜多动脉炎相鉴别。也有人认为结节性动脉炎是一个排除性诊断，其本身的临床和病理特征并不明显。

2) 川奇病（Kawasaki disease） 主要累及大、中、小动脉，常见于儿童，临床伴有皮肤黏膜淋巴结综合征。冠状动脉较易受累，也可累及主动脉弓和大静脉。

(3) 小血管炎

1) Wegner肉芽肿 中等动脉、毛细血管前动脉、毛细血管和小静脉呈炎性坏死性改变，几乎所有病例都有呼吸道炎性肉芽肿。多伴有坏死性肾小球肾炎和PR_3 - ANCA（proteinase 3 anti - neutrophil cytoplasmic antibody）阳性。

2) Churg - Strauss综合征 又称变应性肉芽肿性血管炎，为一种伴有明显嗜酸细胞浸润性的非肉芽肿性中小动脉炎，常伴有哮喘、过敏性鼻炎和嗜酸性细胞增多症。MPO - ACAN多为阳性。

3) 显微镜（微）多血管炎/多动脉炎（microscopic polyangiitis/arteritis） 最初称为结节性多动脉炎显微镜下型。主要为毛细血管前动脉、毛细血管和小静脉坏死性炎症，偶尔中等动脉也可受累。多伴有坏死性肾小球肾炎、肺部非肉芽肿性毛细血管炎和肺泡出血。

4) Henöch - Schölein紫癜 又称过敏性紫癜，主要累及毛细血管前动脉、毛细血管和小静脉，其病理特征是血管壁或血管周围以IgA为主的免疫复合物沉积。临床表现为紫癜、肾炎、关节炎、腹痛等。

5) 特发性冷球蛋白血症性血管炎 主要累及毛细血管前动脉、毛细血管和小静脉，其组织病理特征为冷球蛋白免疫复合物沉积。典型病例常累及皮肤和肾小球并伴关节炎和关节痛。

6) 皮肤白细胞碎裂性血管炎 为一种局限于皮肤的血管炎，不累及其他脏器。病理特点为血管周围可见大量碎裂的细胞核。白细胞碎裂性血管炎伴有其他脏器损害时可见于Wegener肉芽肿、Churg - Strauss综合征、Henöch - Schölein紫癜和特发性冷球蛋白血症性血管炎。

三、病　　理

1. 周围神经血管的病理改变 尸检和腓肠神经活检的病理研究均证实周围神经的血

管炎症过程主要累及神经外膜的小动脉，受累动脉的直径在30～300μm之间，神经内膜动脉很少受累。尽管血管炎的病理改变依血管炎的类型、取材部位、病程长短及治疗情况而不同，但仅根据血管炎的组织病理特点无法区别血管炎的临床类型。急性期血管炎病理表现为动脉壁纤维素样坏死，中性粒细胞、淋巴细胞和嗜酸性粒细胞浸润。亚急性期和慢性期表现为内弹力层和内膜增生，血管壁及周围组织纤维化、增厚，管腔狭窄或闭塞。血管炎恢复期管腔可机化再通。不同时相的血管炎可在同一病人的神经肌肉活检中出现。国内郭玉璞（1988）报告了21例结节性多动脉炎合并周围神经病的腓肠神经活检结果，其中12例呈急性或亚急性病理改变，3例呈慢性或恢复期病理表现，5例为过渡型血管炎，其特点为小动脉或小静脉周围炎伴内膜增厚，血管外膜也可有炎细胞浸润。

Churg－Strauss综合征的周围神经活检常可见坏死性血管炎伴有大量嗜酸性细胞浸润。结节性多动脉炎和显微镜多动脉炎的病理区别在于前者仅累及中等动脉，不累及毛细血管前动脉、毛细血管和小静脉。而后者主要累及毛细血管前动脉、毛细血管和小静脉，有时也可累及中等动脉。白细胞碎裂性血管炎可见于Wegener肉芽肿、Churg－Strauss综合征、Henöch－Schölein紫癜和特发性冷球蛋白血症性血管炎。

腓肠神经活检标本的免疫荧光检查对血管炎神经病的病理诊断有十分重要的意义。几乎所有血管炎神经病患者腓肠神经血管壁均有免疫球蛋白、C_3补体和纤维蛋白原沉积，或者仅有C_3补体或纤维蛋白原沉积。血管壁或血管周围以IgA为主的免疫复合物沉积是Henöch－Schölein紫癜的病理特征。

2. 周围神经病理改变　血管炎性周围神经病神经纤维损伤的突出特点是轴突变性，表现为有髓纤维的减少或丧失，神经纤维密度明显减低，撕拨的单神经纤维可见轴突坏变和髓球形成。上述改变符合华勒变性的病理特征。脱髓鞘改变相对较轻，偶见再生丛。Hawke报告的34例血管炎周围神经病中，轴突变性在80%以上的有21例，其中全部轴突均有变性的7例。

3. 血管炎周围神经病的肌肉活检病理　除可见血管炎或血管周围炎外，肌肉改变主要为选择性Ⅱ型肌纤维萎缩，后者可能与肌肉失神经和慢性消耗有关，因为在无周围神经并发症的胶原血管病患者的肌活检中，Ⅱ型肌纤维萎缩也很常见。

四、临床表现

血管炎周围神经病的发生率很高，据文献报告结节性多动脉炎合并周围神经病的发生率为50%～75%，类风湿性关节炎为10%～20%，系统性红斑狼疮为2%～18%，Churg－Strauss综合征为65%～80%，不能分类的血管炎为24%。Richard总结了149例血管炎性周围神经病，结节性多动脉炎27例（18%），类风湿性血管炎27例（18%），系统性红斑狼疮2例（1%），系统性硬化1例（1%），系统性红斑狼疮2例（1%），原发性Sjögren综合征2例（1%），无法分类的结缔组织病13例（9%），其他非结缔组织病性系统性疾病16例（11%），孤立的周围神经血管炎60例（40%）。

根据受累神经的分布情况，血管炎性周围神经病可分为以下几种类型：

1. 远端对称性（手套袜子样）运动感觉神经病
2. 单神经病/多发性单神经病
3. 非对称性周围神经病

4. 神经根综合征和神经丛病

5. 单纯感觉性周围神经病

血管炎性周围神经病的起病形式可以是急性、亚急性或慢性隐匿起病，发病初期多表现为多发性单神经病，以后随病程的演变，则以对称性或非对称性周围神经病多见。最长受累的神经是腓总神经、腓肠神经、胫神经、尺神经、正中神经和桡神经。临床多表现为受累神经或肢体剧烈的灼烧样疼痛伴感觉迟钝，痛温觉、深感觉缺失，感觉异常，此外还可以有肌无力、肌萎缩和感觉性共济失调。除了周围神经受累的临床表现外，往往还同时伴有其他系统的表现如全身乏力、体重减轻、食欲减退、关节疼痛、皮肤损害以及肾脏、呼吸道、消化道和心脏受累的临床症状。

神经肌肉电生理检查：几乎所有的病人均有神经传导速度的异常，主要表现为轻至中度的运动传导速度减慢和肌肉动作电位的波幅减低。有些病人可有神经传导阻滞，约有1/3以上的病人下肢肌肉动作电位完全消失，4/5的病人腓肠神经动作电位消失。多数病人有感觉传导速度的异常，主要表现为一个或多个感觉神经动作电位消失。肌电图检查多数病人远端肌肉有失神经电位。

五、诊断与鉴别诊断

对怀疑血管炎的病人，应首先根据病史和详细的临床查体明确各系统和器官损害的范围，然后进行相应的检查，如血管造影、组织活检（包括皮肤、腓肠神经、肌肉、鼻黏膜和肾脏）。可疑有血管炎合并周围神经病时，应行肌电图和神经电生理检查，确定周围神经受累的空间分布和严重程度。腓肠神经活检是诊断血管炎周围神经病的最直接而可靠的手段。临床疑有血管炎周围神经病的病人，约50%可通过腓肠神经活检发现血管病变。即使电生理检查显示腓肠神经正常，活检后仍可能发现血管炎改变。

孤立的血管炎性神经病诊断比较困难，需与多种其他周围神经病进行鉴别，此时腓肠神经活检显得尤为重要。

六、治疗和预后

强的松对绝大多数轻症病人有较好疗效，一般可单用40～60mg/d。对重症病人可增加剂量至60～100mg/d。尽管缺乏严格的对照研究，环磷酰胺仍被认为是治疗血管炎的一种有效药物。对伴有肾脏、消化道、中枢神经系统或心脏损害者环磷酰胺与甲基强的松龙联合应用的疗效可能优于其他治疗方案。环磷酰胺的用法为200mg/d，长期服用。也可采用大剂量冲击治疗，1 000mg/次，每5天一次。最大总剂量可达30g。同时加用维生素E、维生素B_1、B_{12}等以促进神经的再生和修复。

系统性血管炎的预后较差，50年代使用强的松之前，5年存活率仅有13%，应用强的松之后提高到57%。研究表明血管炎合并周围神经病并不影响血管炎病人的存活率，周围神经损害的预后一般较好。多数学者主张早期治疗，一旦确诊为系统性血管炎，即应给予加强治疗。早期有效的治疗不仅能够抑制炎症过程而且由于此时周围神经尚保持再生能力，因而对血管炎周围神经病的预后极为有利。

临床病例讨论

病例 1

病历摘要 患者，女，20岁。因四肢关节疼痛伴发热和双下肢红斑半年，双下肢疼痛、麻木10天，收入我院神经科。患者半年前膝关节疼痛，伴双下肢红斑，水肿，发热，夜间较重。当地医院按下肢静脉炎给青霉素和丹参等治疗，水肿消退，症状缓解。3个月后再次出现发热、肩肘关节、掌指关节、第1指间关节和踝关节疼痛，给青霉素和地塞米松治疗后，症状无好转，四肢远端关节疼痛、红肿，并间断发热，有时高达39℃，四肢远端皮肤反复出现红斑，有时为青紫色，压之褪色，以小腿前和足底明显。10天前以发热原因待查，收入我院风湿科。入院后，出现四肢麻木无力，四肢远端剧烈疼痛，以下肢为主，并进行性加重，胸部剑突附近皮肤出现带状分布的麻木区，曾给甲强龙40mg/d×2天，80mg×5天，500mg×5天，症状仍进行性加重，疼痛难以忍受，给曲马多600mg，静脉自控镇痛，效果好。患者自发病以来，食欲减退，多汗、畏寒，无咳嗽、咳痰，甲基强的松龙治疗后有一过性腹痛，伴黑便，无腹泻。小便正常。曾有一过性头痛，未呕吐。病人入院后血压高，晨起血压140~160/70~90mmHg，晚间180/105mmHg。入院后第8天，行皮肤和腓肠神经活检。既往健康，否认过敏史和哮喘病史。家族中无类似病史。

体格检查 青年女性，神志清，精神差，轻度满月脸。面颊部皮肤发红，毛细血管扩张。脑神经检查未见异常。四肢远端肌力差，双下肢明显，右足不能伸屈，左足伸曲受限。无肌萎缩和肌束震颤。肱二头肌、肱三头肌反射、膝反射减退，踝反射消失。四肢肘、膝关节以下痛觉、温度觉和深感觉减退，双下肢明显，几近完全丧失。双侧腓肠肌压痛明显。足底足背、小腿前侧及双手有青紫色的皮斑，形态不规则，压之褪色。颈软，Kernig征阴性。

实验室检查 EMG神经源性损害，H波潜伏期延长，F波出现频率为20%。髂穿示骨髓象大致正常。腰穿示脑脊液各项指标均正常。心电图、胸片和腹部B超均正常。血常规：Hb：11.5g/L，WBC：13.61×10^9/L，Lym：11.1%，Mon：5.4%，Gra：83.4%。CEA：1.51ng/ml（0~5ng/ml），AFP：4.82ng/ml（0~8.5/ml），FT_3、FT_4、TSH均正常。血清肌酶谱：GOT、CK、LDH均正常。血清免疫指标：IgG：14.1g/L（7.6~10.6g/L），IgA：2 150mg/L（710~3350mg/L），IgM：1840mg/L（480~2100mg/L）。二次复查：IgG：20.1g/L（7.6~10.6g/L），IgA：2810mg/L（710~3350mg/L），IgM：2000mg/L（480~2100 mg/L），Anti-HBS（+），RF 1：20（+），CRP：12mg/L（<10mg/L），C_3：478mg/L（880~2010 mg/L），C_4：100mg/L（60~470mg/L）。MPO-ANCA、PR3-ANCA均阴性。抗SM，SSA，Jo-1，rRNP，uRNP，Scl-70，DM-53，RA-54，ds-DNA抗体均阴性，ANA阴性。ESR：120mm/h。

腓肠神经活检病理 有髓纤维密度明显减少，可见轴突变性和继发性脱髓鞘（图25-16），薄髓纤维和小直径纤维增多。神经外膜结缔组织增生，血管内皮细胞增生，血管壁中层破坏，明显增厚伴纤维化，管腔狭窄甚至闭塞（图25-17）。神经外膜血管周围及跨壁炎细胞浸润（图25-18）。神经内膜滋养血管完好。

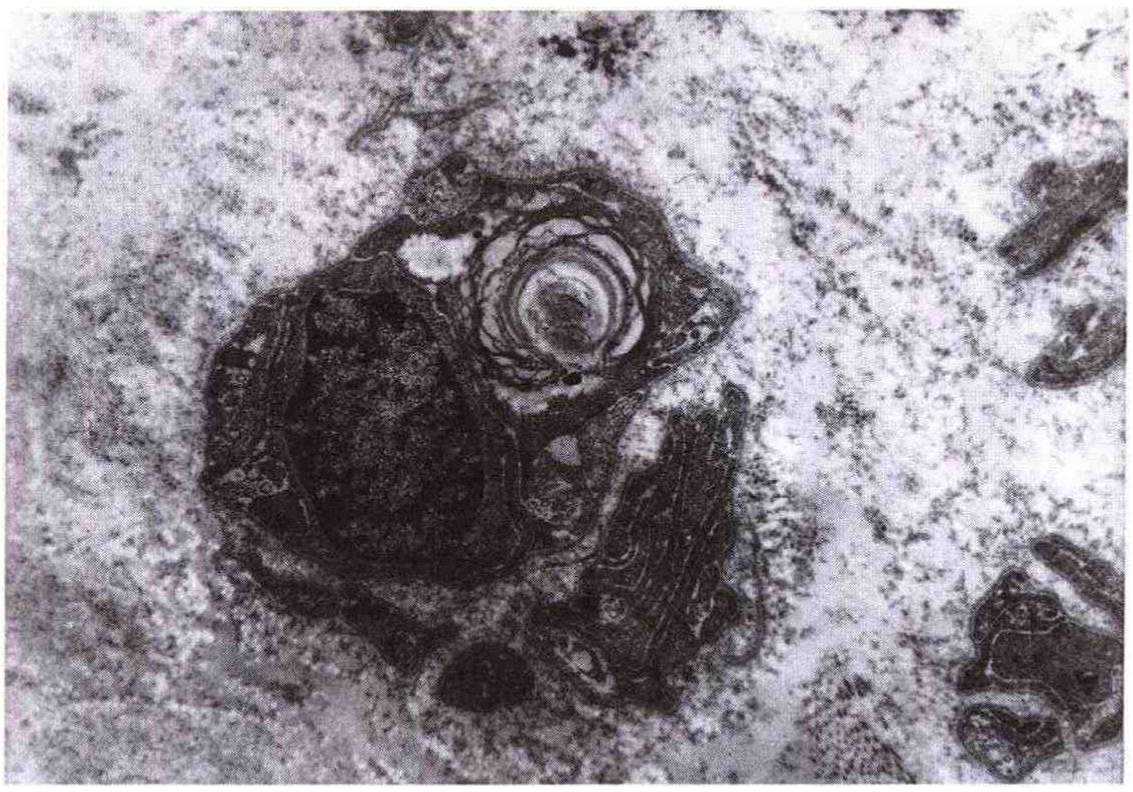


图 25-16 血管炎周围神经病，轴突变性伴继发性脱髓鞘
电镜 ×5 000



图 25-17 血管炎周围神经病，示神经外膜血管壁严重纤维化伴
管腔狭窄，有髓纤维数目减少 MGT×120



图 25-18　血管炎周围神经病，神经外膜血管跨壁炎性浸润
HE×300

讨论　本例患者临床主要表现为持续高热伴关节疼痛和反复发作的双下肢红斑，以后逐渐出现下肢疼痛、无力，符合结缔组织病合并周围神经病的临床特点。实验室检查血沉快，类风湿因子阳性也支持有结缔组织病。但结缔组织病的类型无法确定。腓肠神经活检呈典型的坏死性血管炎改变和周围神经华勒变性符合血管炎周围神经病的诊断。本病早期误诊为下肢静脉炎而未给正规的免疫抑制治疗是导致病情进展的主要原因。疼痛是血管炎周围神经病的突出特点，本例患者四肢远端持续性剧痛给病人带来极大痛苦，普通镇痛药效果欠佳，最终采用曲马多静脉自控镇痛才使疼痛缓解。本例患者对激素治疗效果不佳，可能与激素用量不足有关，虽后期加用环磷酰胺，但因病情恶化，最后导致病人死亡。

病例 2

病历摘要　患者，男，57 岁，农民。因间断发热伴双侧耳鸣 6 个月，双下肢疼痛无力 4 个月，吞咽困难半个月收入院。6 个月前受凉后出现右侧头痛，右眼流泪、发红，右侧鼻塞、流清涕，伴发热，体温 38℃，同时有双侧耳鸣及听力下降。在当地静滴青霉素治疗一个月，体温降至正常，但停药后再次发热，体温 38℃左右。当时胸片及腹部 B 超检查均正常，血沉增快。应用红霉素和强的松治疗后，体温正常。4 个月前出现双下肢疼痛，以双足为主，持续性胀痛，伴无力及麻木感。上述症状进行性加重并渐累及上肢，夜间疼痛加重。之后又出现深吸气时胸痛。半月前出现吞咽困难，饮水呛咳。无咳嗽、咳痰及皮肤红斑。无头痛，大小便正常。起病 6 个月后（入院前）髂穿报告为嗜酸性细胞增多症。病人起病以来体重下降 5 公斤。既往有十二指肠球部溃疡病史。务农时经常接触农药。无烟酒嗜好。父健在，母死于胃病。兄妹均健康。

体格检查　脉搏 82 次/分，血压 110/70mmHg。神志清醒，精神差。双侧结膜发红，有一层赘生物。左眼 Horner 征阳性。双耳听力下降。右软腭低，动度差。咽反射存在，右近端肢体肌力 4 级，远端 3 级，左近端 5 级，远端 4 级。四肢明显肌肉萎缩，无肌肉压痛。双足轻度下垂。肱二头肌腱和膝反射右（+）高于左（+/-）。双跟腱反射消失。无

锥体束征。左侧自颈至腹股沟痛觉减退，四肢肘、膝关节以下痛温觉和深感觉均减退。不能完成共济运动检查。独立行走困难。颈软，Kernig征阴性。内科查体无异常。

实验室检查 CT示左肺上叶局限性肺气肿，右肺中叶慢性炎症。肝内胆管积气。脑CT、MRI正常。腰CT示腰L4/5椎间盘突出伴左侧隐窝狭窄。全身骨骼同位素扫描正常。髂穿报告（1999年6月2日）：血片中性粒细胞71%，嗜酸性粒细胞8%，淋巴细胞20%，单核细胞1%。骨髓片：嗜酸性粒细胞比值增高，占10%（正常0.86%±0.61%），骨髓增生活跃；血片：嗜酸性粒细胞比值偏高。考虑为嗜酸性细胞增多症。EMG：(1999年6月9日)双腓神经运动传导速度消失，左胫神经运动传导速度消失。ECG：正常。血白细胞计数10.48×10^9/L，Lym 16.4%，Mon 4.3%，Gra 79.3%，HGB 100g/L。ESR 125mm/h。嗜酸性粒细胞计数（1999年6月4日）：780×10^6/L；强的松治疗后（1999年6月20日）528×10^6/L。血清肌酶谱正常。乙肝五项正常。RF 1:20阳性，余各种风湿系列均阴。白蛋白40.9%（56%~69%），α_1 4.9%（1.9%~2.8%）；α_2 12.2%（5.4%~7.0%）；β11.6%（7.7%~9.8%）；γ30.4%（14.8%~20.8%）。血生化正常。腰穿脑压为100 mmH_2O。脑脊液白细胞计数14/mm^3，中性74%，淋巴26%，蛋白定量1.06g/L。尿本周氏蛋白(-)。

随访记录 确诊后给强的松60mg/d，环磷酰胺1.0g/w，1个月后症状明显改善。疼痛消失，肌力恢复。

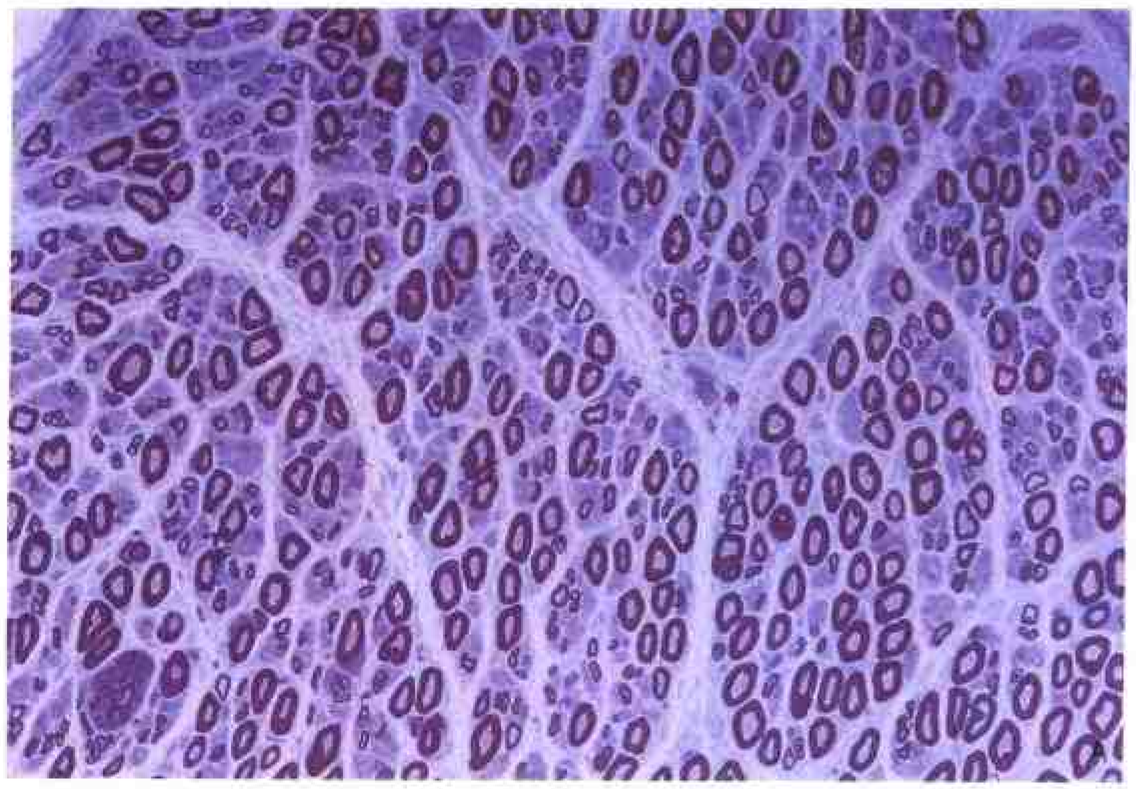
肌活检病理 肌纤维大小不等，萎缩纤维多呈角形，散在或呈小群分布。未见坏死和再生纤维，肌间质轻度增生，无炎细胞浸润。在肌外膜可见一小动脉炎，血管外膜呈纤维素样坏死伴大量炎细胞浸润，血管壁明显增厚，血管内皮细胞增生，管腔闭塞（图25-19）。



图25-19 血管炎周围神经病，肌外膜血管炎伴管腔闭塞 HE×180

腓肠神经活检病理 半薄切片可见有髓纤维几乎完全脱失（图25-20），外膜内小血管壁增厚伴纤维化，血管周围可见散在的炎细胞浸润，血管腔狭窄。超薄切片电镜下观察，

可见残存的神经纤维轴突变性伴继发性脱髓鞘改变（图 25-21）。



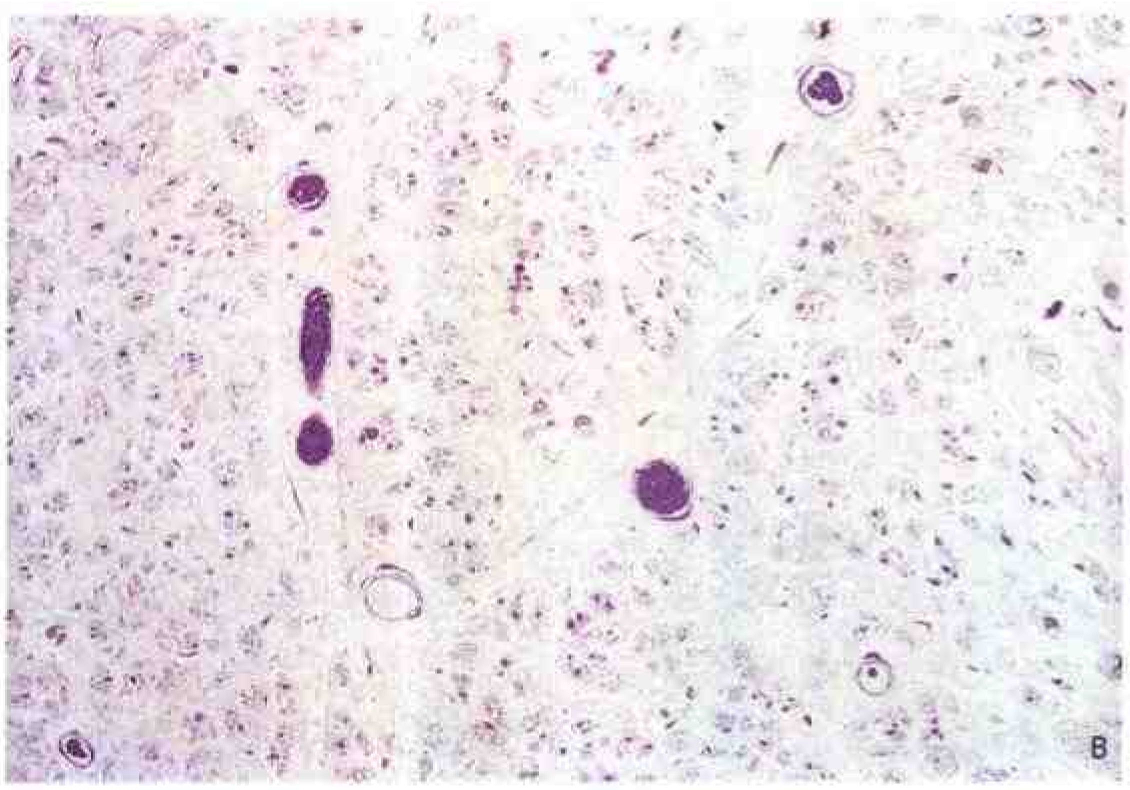


图 25-20 腓肠神经活检

A. 正常人腓肠神经活检。半薄切片，甲苯胺蓝染色 ×600

B. 血管炎周围神经病，示有髓纤维完全脱失。半薄切片，甲苯胺蓝染色 ×300

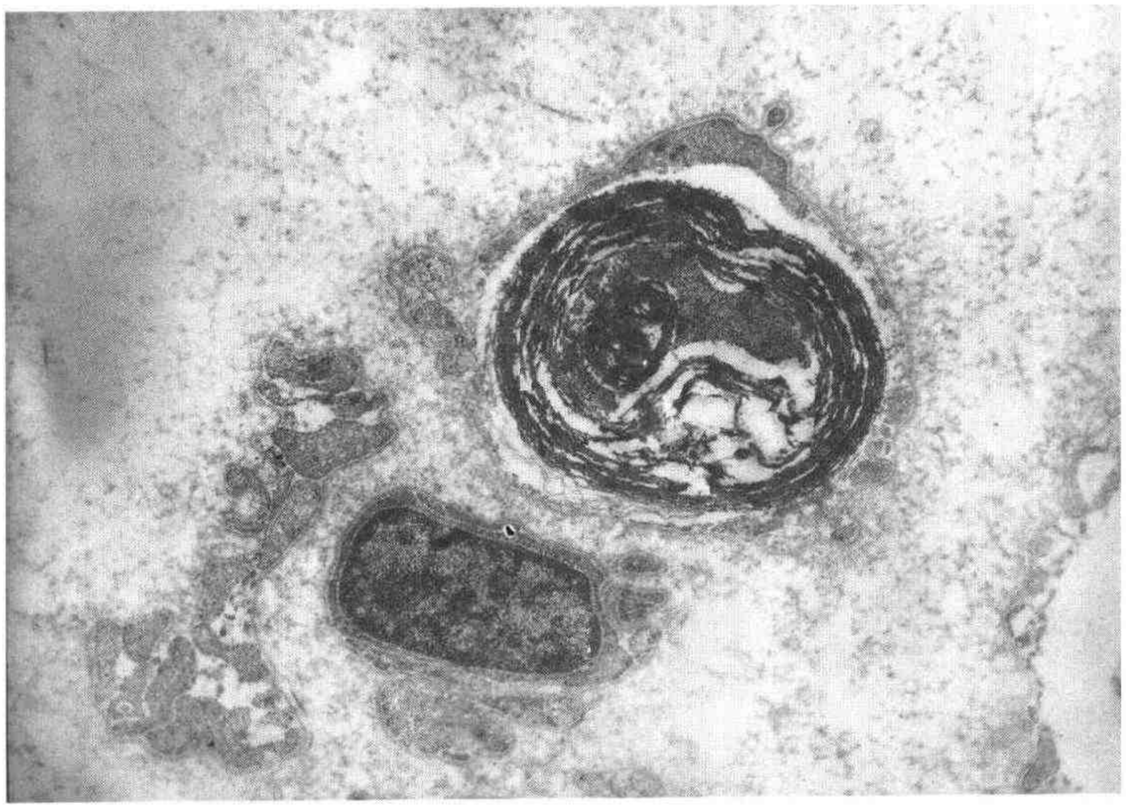


图 25-21 血管炎周围神经病，轴突变性伴继发性脱髓鞘 EM×5 000

讨论 本例患者临床表现复杂，多器官受累，包括鼻腔黏膜、肺、蜗神经、后组脑神经以及躯干和四肢周围神经。血沉增快，骨穿示嗜酸性细胞增多，腓肠神经活检证实为坏死性血管炎，因此血管炎性周围神经病的诊断成立。但确定血管炎的类型比较困难。鉴于有嗜酸性细胞增多、肺和鼻黏膜受累，考虑变应性肉芽肿性血管炎（Churg－Strauss 综合征）的可能性较大，但无哮喘病史不完全支持变应性肉芽肿性血管炎。该患者周围神经损害广泛，呈四肢远端对称性运动感觉神经病，脊神经受累表现为左颈至腹股沟痛觉减退。脑脊液蛋白升高可能与脊神经根和脑神经受累有关。剧烈的痛性周围神经病也符合血管炎周围神经病的临床特点。本例患者神经和肌肉活检均发现有坏死性血管炎改变，肌肉外膜为急性血管炎改变，神经外膜为亚急性或慢性血管炎改变。表明不同组织血管炎性病变的时相可不同。本例患者临床和病理均应与慢性格林巴利综合征相鉴别。两者临床均表现为对称性慢性运动感觉神经病伴脑神经受累，脑脊液蛋白均可升高，但慢性格林巴利综合征很少表现为痛性周围神经病，此点可资临床鉴别。周围神经活检两者也有本质区别，慢性格林巴利综合征主要表现为脱髓鞘和雪旺细胞增生形成洋葱头样结构，血管改变为血管周围炎，而非坏死性跨壁血管炎。血管炎性周围神经病的神经改变主要是轴突变性，血管改变为坏死性血管炎。

（焉传祝）

第八节 麻风性周围神经病

麻风是由麻风杆菌引起的一种慢性传染病，皮肤和周围神经是麻风杆菌侵犯的主要靶组织。50%的麻风患者是以周围神经症状为主诉就诊的，在非神经主诉就诊的患者中又有70%～80%可回忆起神经症状。

一、病因和发病机制

麻风主要是通过鼻和口腔分泌物、汗液、泪液、乳汁、精液以及阴道分泌物等体液和皮肤的微小损伤进行传播的。麻风杆菌侵入人体后，先潜伏在巨噬细胞和周围神经的雪旺细胞内，染菌后是否发病或发病后的演变过程均取决于机体的免疫状态。人体对麻风杆菌的反应以细胞免疫为主，虽也可产生特异性的抗体，但对抑制和杀灭麻风杆菌不起作用。在细胞免疫强大的状态下，麻风杆菌被巨噬细胞消灭而不发病，在细胞免疫功能异常的情况下，根据组织对麻风杆菌反应的不同，可演变为3种不同的病理类型，即结核样型（tuberculoid leprosy）、瘤型（lepromatous）和界限型（borderling leprosy）。结核样型麻风患者有较强的细胞免疫力，能将病变控制在一个局限的病灶内，主要累及周围神经和皮肤，内脏很少受累。因病灶内含菌极少，故病程进展缓慢，传染性低。瘤型麻风患者的机体对麻风杆菌的细胞免疫有缺陷，病灶内大量的麻风杆菌繁殖，有很强的传染性，不仅累及皮肤和周围神经，还常侵及鼻黏膜、肝、脾、淋巴结和睾丸。界限型麻风患者的细胞免疫状态介于瘤型和结核型之间，可同时具有两型的病理改变，也可以更偏向于某一种类型，称为偏瘤型或偏结核型。

麻风病周围神经损害的机制与周围神经干酪样坏死、纤维化、增殖性炎症造成的神经嵌压以及血管炎引起的缺血性损害有关。血管炎主要累及神经外膜的小血管，可以表现为肉芽肿性血管炎或免疫复合物型的坏死性血管炎。免疫组织化学染色发现周围神经和血管壁上有分枝杆菌抗体沉积。Chimelli等还发现神经外膜血管受炎性组织压迫闭塞，导致神经组织呈灶性缺血性梗死。

二、病　　理

结核型麻风常侵犯耳大神经、尺神经和桡神经，引起神经粗大。神经活检可见结核样干酪样坏死，周边有淋巴细胞和上皮样细胞形成的肉芽肿，坏死可液化形成所谓神经脓肿。神经内外膜均见大量淋巴细胞浸润，小血管增生，内皮细胞肿胀，管腔狭窄。神经外膜可见肉芽肿性血管炎。恢复期时，病灶纤维化，神经变粗大，质地变硬。抗酸染色一般不易找到抗酸杆菌。有髓和无髓纤维均遭严重破坏，数量明显减少，残存的神经纤维表现为轴突变性和节段性脱髓鞘。

瘤型麻风的受累神经也变粗，神经内外膜可见弥漫性的淋巴细胞浸润，神经外膜血管炎类型与结核型不同，多为免疫复合物型坏死性血管炎。神经纤维数目明显减少，脱髓鞘和轴突变性共存。抗酸染色在雪旺细胞和巨噬细胞内可查见麻风杆菌，巨噬细胞吞噬大量的麻风杆菌后形成所谓的“麻风球”，麻风杆菌的脂质积聚于巨噬细胞内形成所谓的泡沫细胞。

Chimelli（1997）分析了53例麻风神经病的腓肠神经、尺神经背侧支、桡神经表浅支的活检病理，结果显示炎性病变40例（75%），肉芽肿反应7例（1.3%），不同程度纤维化35例（66%），内膜血管增生7例（1.3%）。绝大多数有不同程度的轴突变性和神经纤维脱失，有的完全脱失。9例（1.7%）可见髓鞘脱失和再生反应，15例（28%）在血管内皮细胞、雪旺细胞和巨噬内查见麻风杆菌。

三、临床表现

麻风病的周围神经损害以结核样型最为显著，瘤型较轻，界限型介于前两型之间。最常受累的神经是耳大神经、尺神经、桡神经、胫神经和腓肠神经，脑神经也可受累，以面神经和三叉神经常见。麻风周围神经病多以感觉缺失起病，因无痛性的肢体损伤而引起注意。感觉受累的程度依次为温度觉、痛觉和触觉，深感觉很少受累，临床有时出现深浅感觉分离和痛触觉分离，易与脊髓空洞相混淆。感觉障碍的分布多为片状，因植物神经末梢也遭破坏，故多同时伴有局部无汗，这是皮内神经受累的特征。神经干和神经根受累罕见。瘤型麻风可有手套袜子样的感觉障碍，同时伴有明显的肢体远端发凉，此点与其他周围神经病引起的手套和袜子样的感觉障碍不同。感觉障碍发展到一定程度后，便可出现运动受累。尺神经受侵犯时，可出现骨间肌萎缩，呈爪状手。腓总神经麻痹时有足下垂，肌无力很少超过肘膝关节以上。末梢自主神经受累可导致肢体末端皮肤营养障碍，表现为指趾短小、脱落、骨溶解、足穿孔和 Charcot 关节。麻风周围神经病为慢性增殖性炎症，皮下感觉神经可触及肥大，以耳大神经和尺神经多见。

神经肌肉电生理检查表现为神经源性损害，运动和感觉传导速度均减慢。根据 Becx - Bleumink 的经验，65%有神经损害的麻风患者无自觉症状。因此电生理检查对发现临床前期的周围神经损害非常重要。

四、诊断和鉴别诊断

在皮肤损害的基础上，根据麻风周围神经损害的临床特点可考虑麻风病的可能。确诊依靠皮肤活检或刮片找到麻风杆菌，神经活检对了解周围神经损害以及麻风病的诊断也具有重要的价值。麻风菌素试验可为诊断提供帮助。

本病鉴别诊断包括缺血性周围神经病、中毒性周围神经病、脊髓性肌萎缩和营养障性周围神经病。神经粗大需与淀粉样周围神经病和遗传性周围神经病肥大型进行鉴别。感觉分离、手足溃疡应注意与脊髓空洞症和遗传性感觉神经病鉴别。活检病理诊断时应注意与血管炎性周围神经病和结节病合并周围神经病鉴别。

五、治疗和预后

及时正规的抗麻风治疗对防止神经损害及其进一步加重极为重要。神经损害的治疗主要是应用强的松，通常为40mg/d，2周后开始减量，总疗程为20周。Becx - Bleumink 报告132例病人的治疗反应，其中105例（79.5%）完全恢复，12例（9.1%）部分恢复，15例（11.4%）效果不佳。经充分的内科治疗后，神经损害仍继续加重者，可考虑行手术减压。

临床病例讨论

病历摘要　患者，男，51岁。因手脚麻木、疼痛、无力，进行性加重2年，手足肿胀2个月，于2000年8月4日收入某医院。患者2年前(1998年5月)在冷库搬运苹果约1小时后，感手足麻木、疼痛、发凉，之后疼痛自行消失，但仍有麻木，未引起注意。1月后再度出现手足疼痛，麻木较前加重，无肢体活动障碍，未进行治疗。1998年9月曾在某医院诊断为周围神经病，给维生素 B_1、B_{12}治疗，症状未见好转。入院2个月前麦收时接触冷水后，肢体麻木、

疼痛感加重,并出现肘膝关节以下水肿,以手足尤为明显。手指活动受限,指端出现水疱,经常破溃。入院前20天出现左眼睑下垂,左面部无力。

体格检查　左眼裂小．左睑下垂，左额纹消失，左鼓腮漏气，左面颊和前额中部（跨越两侧）无汗，左瞳孔4mm小于右侧5mm。双手肿胀，皮肤菲薄，掌心发红，手指皮肤触之质硬，指尖有水疱和溃疡形成，指关节轻度屈曲畸形（图25-22)。双小腿和足肿胀，皮肤菲薄，右小腿下1/3前外侧和左膝关节下方前外侧局部皮肤粗糙无汗，呈鱼鳞状（图25-23)，局部痛觉、温度觉和触觉均减退。双前臂下1/3以下痛温觉减退。四肢近端肌力肌张力正常，双手握力稍差，双足背屈力弱。四肢腱反射均正常（++)。右侧尺神经肥大，较对侧粗1倍，触之质地较硬。左侧耳大神经也有轻度肥大。

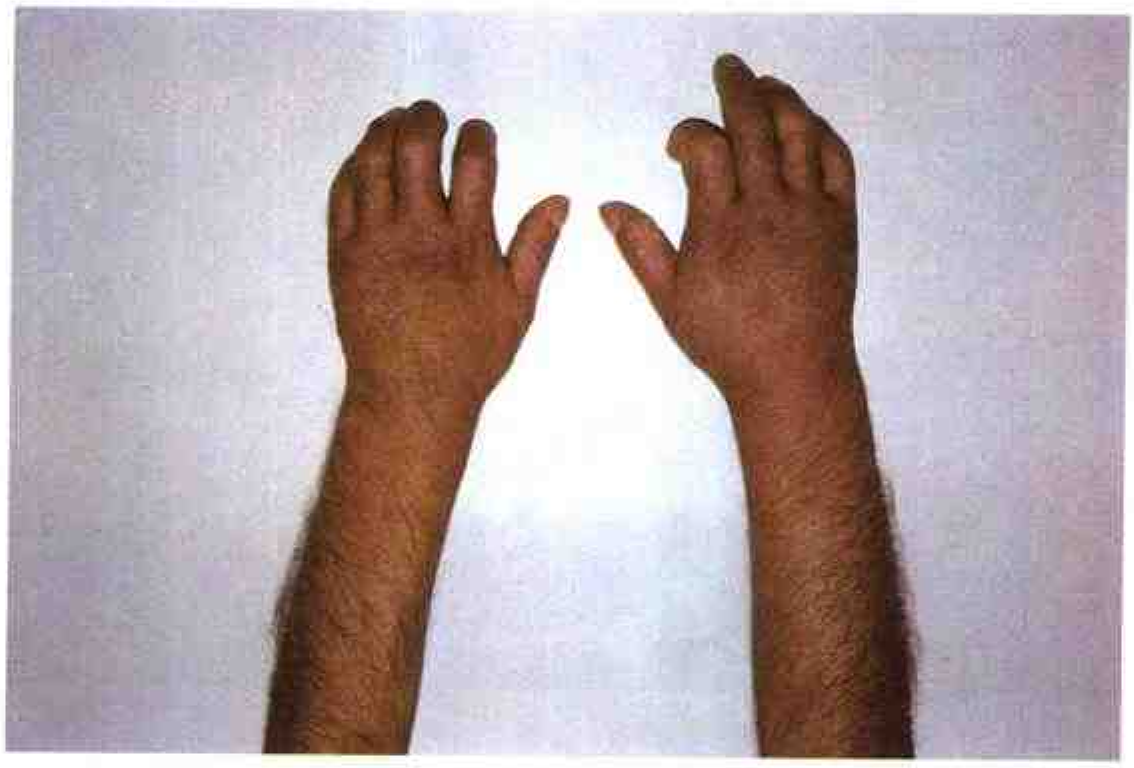


图25-22　麻风周围神经病，示爪型手



图25-23　麻风周围神经病，示小腿下1/3皮肤干燥、无汗，呈鱼鳞状

实验室检查 EMG示周围神经病变。血清抗“O”和血沉正常。EKG正常。腹部B超示肝胆胰脾肾均正常。

腓肠神经活检病理 手术中见腓肠神经明显增粗。HE染色光镜下可见神经外膜成堆的淋巴细胞浸润（图25-24），神经内膜有散在的淋巴细胞浸润。泡沫细胞多见。抗酸染色可见大量红染的抗酸杆菌，有的大量积聚形成“麻风球”（图25-25）。半薄切片见有髓纤维几乎完全脱失，神经内膜纤维组织明显增生。超微结构观察可见残存的无髓纤维轴突变性，在一个无髓纤维的雪旺细胞内发现了麻风杆菌（图25-26）。毛细血管内皮增生，基底膜明显增厚。

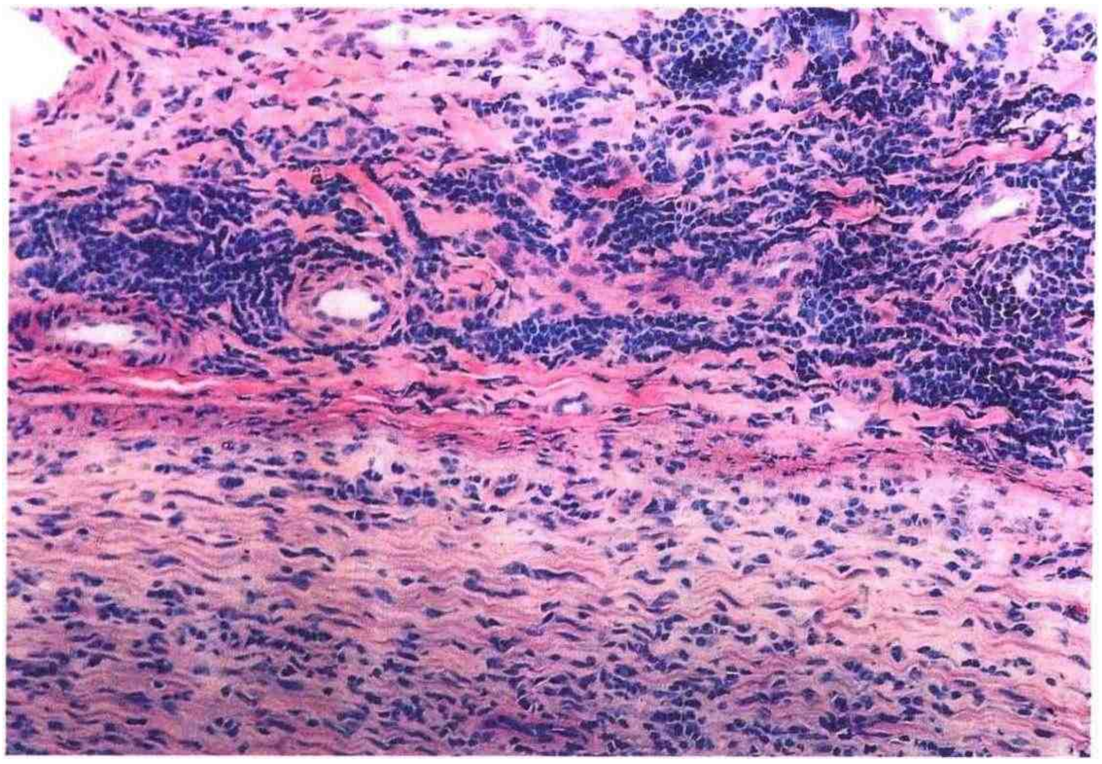


图25-24 麻风周围神经病，示神经外膜大量炎细胞浸润 HE×200

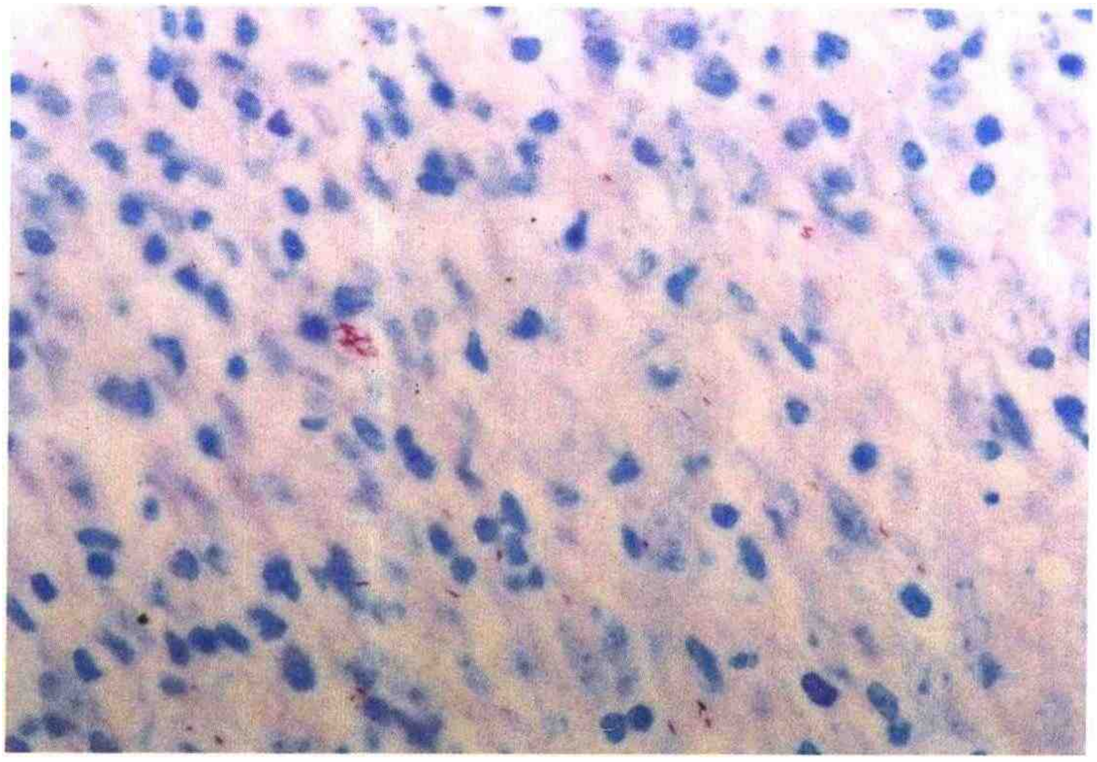


图25-25 麻风周围神经病，示神经纤维内大量麻风杆菌聚集，形成所谓“麻风球”抗酸染色×300

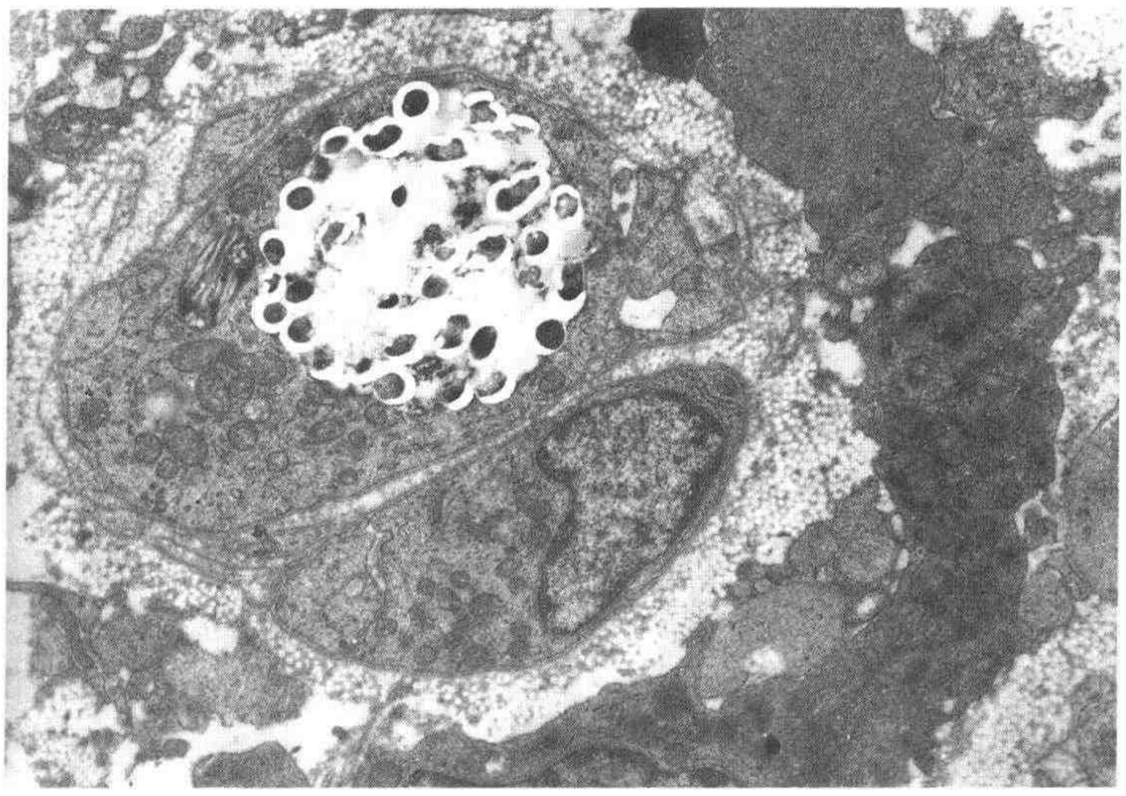


图 25-26　麻风周围神经病，电镜下可见雪旺细胞内麻风杆菌聚集 EM×5 000

治疗经过　患者应用氨苯砜和强的松治疗 1 年，面瘫已完全恢复，肢体的麻木也有所好转，但手指仍有肿胀。

讨论　本例患者以肢体远端麻木、疼痛和发凉等感觉症状起病，当时未引起足够的重视。以后出现三叉神经、面神经和动眼神经损害以及自主神经受累导致的肢端皮肤营养障碍和无汗，应该考虑到有麻风周围神经病的可能。但由于对麻风病的警惕性不够，致使长期误诊为一般的周围神经病，直至腓肠神经活检发现严重的增殖性炎症改变后，才怀疑麻风病的可能，并最终经抗酸染色发现麻风杆菌后方得以确诊。确诊后再进行详细查体发现有尺神经肥大和皮肤片状无汗，这些体征对麻风周围神经病的临床诊断都具有十分重要的意义。本例误诊的主要原因，一是对麻风病的认识和警惕性不够，二是临床查体不够详尽。如果接诊时仔细查体发现尺神经肥大，也能想到麻风周围神经病的可能。本例患者感觉症状的出现和加重都与接触低温环境有关，提示可能有周围血管损害。近年来血管炎和血管植物神经损害在麻风周围神经病发病机制中的作用越来越受到重视，本例患者的神经活检中发现毛细血管的内皮细胞增生，基底膜明显增厚，可能是上述临床表现的病理基础。此外麻风杆菌易侵犯低温部位，接触低温环境有利于麻风杆菌的繁殖，这也可能是导致疾病发生和加重的诱因之一。

（焉传祝）

第九节　糖尿病性周围神经病

糖尿病性周围神经病是糖尿病最常见的慢性并发症之一，是一组以感觉和自主神经症状为主要临床表现的周围神经病。它与糖尿病肾病和糖尿病视网膜病变共同构成糖尿病三联症，严重影响糖尿病人的生活质量。

一、病因与发病机制

糖尿病性周围神经病的临床表现多种多样，其发生机制有多种学说，目前很难用单一的机制来解释如此多样的神经病变。多元病理机制的共同作用可能最终导致复杂多变的临床表现。

（一）代谢紊乱学说

1. 组织蛋白糖基化　血糖升高可引起组织蛋白发生糖基化，糖基化蛋白终产物不仅是造成糖尿病全身性并发症的重要因素，而且还可破坏外周神经的髓鞘结构，引起髓鞘脱失。微丝、微管蛋白的糖基化可导致轴突变性。糖尿病患者这种组织蛋白的糖基化过程在血糖水平恢复正常后仍可继续进行，造成持续性的周围神经损害。

2. 肌醇代谢异常　肌醇是合成磷脂酰肌醇的底物，而磷脂酰肌醇不仅能影响细胞膜 $Na^+ - K^+ -$ ATP 酶的活性，而且还是细胞跨膜信息传递的重要物质。细胞对肌醇的摄取需要一种 Na^+ 依赖性载体，肌醇与葡萄糖的结构相似，高血糖可竞争性抑制 Na^+ 依赖性载体，减少细胞对肌醇的摄取，使细胞内肌醇水平下降，直接影响神经结构和功能。

3. 山梨醇果糖代谢障碍　高血糖可使周围神经雪旺细胞内的醛糖还原酶活性增加，加速葡萄糖转化生成山梨醇的过程，山梨醇又在山梨醇脱氢酶的作用下氧化生成果糖，使山梨醇和果糖在细胞内过多积聚，引起细胞内渗透压增高，水钠潴留，结果导致周围神经雪旺细胞坏变、髓鞘脱失和轴突变性。

（二）微循环障碍学说

1. 微血管病变和缺血缺氧　高血糖可使微血管的结构蛋白糖基化，造成血管内皮增生，内膜增厚、玻璃样变性和基底膜增厚以及毛细血管通透性增加。严重者可致血管狭窄，甚至血栓形成，引起周围神经组织缺血缺氧性损害。对单纯糖尿病和糖尿病合并周围神经病患者甲皱循环的对比研究显示，合并周围神经病变的糖尿病患者微循环的能见度明显下降，视野呈暗红色，大部分管襻模糊不清，且数目减少，同时管襻变细变短，可见输入支痉挛及微血管瘤存在，襻周渗出。血流速度明显减慢，呈泥沙样团聚样流态。

2. 血管活性因子减少　糖尿病周围神经病血管活性因子（NO）减少，神经内膜滋养血管对血管舒张因子的敏感性降低，平滑肌舒张功能异常，导致微循环障碍。此外花生四烯酸的代谢异常使前列环素（PGI_2）和血栓烷素（TXA_2）的比例下降，血管收缩，血液呈高凝状态，其结果是神经组织缺血缺氧。

（三）免疫机制学说

研究显示12%的糖尿病周围神经病患者血清抗GM1抗体阳性，且与远端对称性多发性神经病有关。88%的患者抗磷脂抗体阳性，而无神经并发症的糖尿病患者仅32%有该抗体阳性。表明糖尿病周围神经病的发病机制与自身免疫有关。

二、病　　理

糖尿病周围神经病的主要病理特征为轴突变性和节段性脱髓鞘同时存在，且伴有明显的髓鞘再生和无髓纤维增生。有关坐骨神经、腓肠神经和迷走神经病变的空间分布特点研究显示，轴突变性和脱髓鞘均呈逆向性变性改变（dying back），即神经轴突远端变性较重，近端相对较轻。多发性节段性髓鞘脱失可以是原发性，也可以是继发性。部分患者有

肥大神经病的病理特点，表现为雪旺细胞增生形成洋葱头样结构，可见胶原纤维增生伴胶原囊形成。临床表现为痛性神经病患者的腓肠神经活检可见选择性细有髓纤维缺失，伴无髓纤维轴突发芽。糖尿病周围神经病的尸检病理观察有时还可以发现后根节细胞和脊髓前角细胞脱失以及神经根和后索的神经轴突变性。

血管病变是糖尿病周围神经病的病理特征之一。神经外膜和内膜小血管内皮细胞肿胀，管腔狭窄甚至闭塞，血管外膜明显增厚并伴单核细胞浸润。基底膜增厚是糖尿病周围神经病的另一病理特征。神经束膜、雪旺细胞和血管内皮细胞处的基底膜均可有明显增厚，其中以神经束膜最为显著。病程越长的远端对称性神经病，其基底膜增厚越明显，病程短的单神经病则增厚的程度较轻。

三、临 床 表 现

糖尿病周围神经病是各型糖尿病最常见的并发症之一，发病率高达60%～90%。男女发病率相同。糖尿病发病后5年内远端感觉神经病的发病率为4%，20年后为20%。本病多为隐匿起病，也可在血糖控制不佳或发生糖尿病昏迷后突然发病。少数病人在出现周围神经病症状后才发现患有糖尿病

糖尿病周围神经病的临床表现多种多样，通常根据临床病理特征分为以下几种类型(表25-2)。

表25-2 糖尿病周围神经病的临床分类

1. 对称性多发性神经病
   - (1) 远端型原发性感觉性神经病
     - 大髓纤维受累为主
     - 小髓纤维受累为主
     - 两者混合受累
   - (2) 自主神经病
   - (3) 慢性进行性感觉运动自主神经病
2. 非对称性神经病
   - (1) 急性或亚急性近端型运动神经病
   - (2) 脑神经单神经病
   - (3) 单神经病和多发性单神经病
   - (4) 嵌压性神经病

远端型原发性感觉神经病表现为远端肢体对称的多发性周围神经病，是糖尿病周围神经病最常见的类型。多起病隐匿，首先累及下肢远端，自下向上进展，很少波及上肢。细有髓纤维受累时表现为痛性周围神经病或痛温觉缺失，主要症状有发自肢体深部的钝痛、刺痛或烧灼样痛，夜间尤甚。双下肢有袜套样的感觉减退或缺失，跟腱和膝腱反射减退或消失。严重的感觉神经病时可累及躯干下半部分的腹侧，背侧不受累，称为糖尿病躯干多神经病，此时如忽略躯干背侧的感觉查体易误诊为脊髓病。粗有髓纤维受累时主要表现为深感觉障碍，出现行走不稳，易跌倒等感觉性共济失调症状。

自主神经病几乎见于所有病程较长的糖尿病患者，交感和副交感纤维均可受累。心血管自主神经功能障碍时表现为心率对活动和深呼吸的调节反应减弱，甚至发展为完全性心

脏失神经。由于交感缩血管功能减退，易发生体位性低血压，起立时出现头晕、黑蒙甚至晕厥。胃肠自主神经功能症状包括食道和胃肠蠕动减慢，胃排空时间延长，即所谓糖尿病胃轻瘫症。其他胃肠功能障碍还包括恶心、呕吐、腹胀、便秘和腹泻。泌尿生殖系统自主神经功能异常时表现为性功能低下、阳痿、排尿无力，残余尿多和尿潴留。这种低张力性膀胱易诱发尿路感染和肾功能衰竭。其他自主神经损害的症状还有瞳孔异常和汗液分泌障碍，表现为瞳孔缩小，对光反应迟钝，下肢无汗，头和手代偿性多汗。

糖尿病足是感觉神经病的严重并发症，其发生与自主神经功能障碍引起的皮肤干燥、皲裂，小血管病导致的肢端缺血以及肢体痛觉缺失和关节变形引发的足端位置觉异常有关。临床表现为足趾、足跟和踝关节等处经久不愈的溃疡。

少数患者除有四肢远端感觉障碍外，还同时合并远端肌无力和肌萎缩，腱反射减低或消失，也可同时合并自主神经功能损害，即所谓糖尿病运动感觉神经病或慢性进行性运动感觉自主神经病。

急性或亚急性近端型运动神经病又称近端糖尿病神经病或瘫痪性糖尿病神经炎，1995年由 Garland 正式命名为糖尿病性肌萎缩（diabetic proxiaml neuropathy）。其发生率为 0.8%，肌活检病理表现为散在或成小群的肌纤维萎缩、两型纤维均可受累，以Ⅰ型为主，有时可见靶纤维，肌间质明显增生。神经活检可见轴突变性和脱髓鞘改变同时存在。神经电生理检查发现以近端肌肉和脊旁肌的神经分支受累为主，而远端很少受累。

近端糖尿病神经病可急性、亚急性或隐袭起病，见于各期糖尿病，也可与远端运动感觉型神经病先后发生。主要累及一侧或两侧骨盆带肌，尤其是股四头肌，此外髂腰肌、臀肌和大腿的内收肌群也可受累。球肌和上肢带肌几乎不受累。早期为一侧下肢近端肌无力和肌萎缩起病，约半数逐渐累及双下肢近端，表现为起立、行走和蹬楼梯困难，常伴有大腿深部和腰骶区锐痛。

糖尿病单神经病或多发性单神经病以股神经、坐骨神经、臂丛神经和正中神经受累多见。其次为腓肠神经、尺神经、冈上神经和胸长神经。一般起病较急，表现为受累的神经支配区突发疼痛或感觉障碍，肌力减退。

糖尿病引起的脑神经损害以动眼神经麻痹最为常见，其次为展、滑车、面神经和三叉神经。有时可表现为多数脑神经损害。多为骤然起病，可为单侧或双侧，也可反复多次发作。

糖尿病引起的嵌压性神经病主要表现为腕管综合征、肘管综合征和跗管综合征。

电生理检查 糖尿病周围神经病患者可有神经传导速度减慢和末端运动潜伏期延长，反映周围神经脱髓鞘性损害。肌电图检查可见动作电位波幅下降，反映轴突变性。F 波潜伏期、传导速度、波幅和时限的改变可反映近端神经的病变，弥补远端神经传导速度测定的不足。H 反射可测定 α 运动神经元的兴奋性和运动纤维的功能状态，为神经损害提供依据。单纤维肌电图（SFEMG）可通过纤维密度和颤抖（Jitter）参数反映神经轴突的发芽和神经再支配情况。

脑脊液检查 66%的糖尿病周围神经病可有蛋白升高，平均 0.6g/L，很少超过 1.2g/L，以球蛋白升高为主。有电生理检查异常但无临床症状的亚临床期糖尿病周围神经病很少有脑脊液蛋白升高。

四、诊断与鉴别诊断

蒋雨平根据 WHO 糖尿病周围神经病协作研究入组标准提出糖尿病周围神经病的诊断标准：

1. 有确定的糖尿病，即符合糖尿病的诊断标准；
2. 四肢或双下肢有持续性疼痛和/或感觉障碍；
3. 一侧或双侧踇趾震动觉减退；
4. 双踝反射消失；
5. 主侧（即利手侧）腓神经传导速度低于同年龄组正常值的 1 个标准差。

此外 F 波和 H 反射的测定以及单纤维肌电图可为近端和亚临床期的糖尿病周围神经病的诊断提供线索。

本病应与其他感觉性周围神经病和痛性周围神经病进行鉴别，糖尿病性肌萎缩应与股四头肌肌病、进行性脊髓性肌萎缩以及腰骶神经根病变所引起的股四头肌萎缩相鉴别。

五、治疗和预后

（一）对症治疗

糖尿病周围神经病的疼痛症状可口服苯妥英钠0.1g，bid 或 tid，也可用卡马西平 0.1g，bid 或 tid。疼痛伴有焦虑症状的患者可用阿普唑仑 0.4mg，2 次/d 或阿咪替林 25mg，bid 或 tid，均可获得满意疗效。消炎痛和炎痛喜康对顽固性的神经痛可能有一定疗效。糖尿病胃肠轻瘫综合征可用红霉素来增加胃动素与其受体的结合，加强胃壁肌收缩，促进胃排空。治疗方法为红霉素 200～250mg，3～4 次/d。目前多用吗丁啉 10mg，tid。对低张性神经膀胱可用新斯的明 0.25 ～ 0.5mg，肌内或皮下注射，同时加用氟哌酸预防和治疗泌尿系感染。

（二）病因治疗

1. 控制糖尿病　应用降糖药和控制饮食使血糖维持在正常水平是治疗和预防糖尿病周围神经病的根本原则。

2. 肌醇治疗　6g/d，连服 6 个月，可能取得一定疗效。

3. 免疫抑制治疗　近年发现糖尿病患者血清内有抗胰岛细胞抗体，且病理可见周围神经血管周围有淋巴细胞和单核细胞浸润，表明免疫机制可能参与其发病。静脉注射用免疫球蛋白已用于治疗糖尿病性肌萎缩，不但可明显改善肌力，而且可以缓解疼痛。用药方法为，丙种球蛋白 400mg/kg/d，连用 5 天，然后用强的松 60mg/d，至少 3 个月，用时应增加胰岛素和降糖药的用量，密切监测血糖。也有报道用环磷酰胺、硫唑嘌呤及血浆交换治疗有效的。

（三）促神经代谢和神经营养治疗

1. 神经营养药　维生素 B_1、B_6、B_{12}、ATP 和烟酸对轻型患者及预防有益。

2. 神经节苷脂　因其具有增强 Na^+-K^+－ATP 酶的活性、刺激神经芽生、促进神经再支配和触发神经肌肉接头形成的药理作用，可改善糖尿病周围神经病的感觉症状。用法为：20～40mg/d，肌内注射，或 40～80mg/d，静脉点滴。

（四）中药治疗

由于病理机制不清，西药治疗无肯定疗效，近年来中药治疗本病取得了一些令人鼓舞的结果。中医辨证分析认为本病以气阴两虚为本，痰淤阻络为标。中药治疗多从活血化淤、温补肾气、益气养阴的角度着手，标本兼顾，并与“重则防标，缓则治本”的原则相结合。

糖尿病周围神经病是糖尿病的严重并发症之一，合并植物神经病的患者有较高的致残率和死亡危险性，一项前瞻性的随访研究显示有自主神经功能症状和自主神经功能试验异常的患者，2.5 年后死亡率为 44%，5 年后死亡率为 56%，半数死于肾衰，半数死于突发的呼吸循环骤停和低血糖以及继发于无张力膀胱的泌尿系感染。糖尿病性肌萎缩的患者预后相对良好，开始起病的数周内进展较快，但以后的病程中极其缓慢。约 1/5 的患者在 6～18 个月后肌力完全恢复，其中又有 1/5 的患者可复发。

临床病例讨论

病历摘要 患者，女，65 岁。因烦渴多饮 12 年，视物模糊 2 年，四肢麻木 1 年以糖尿病（Ⅱ型）、糖尿病周围神经病、视网膜病变于 1995 年 9 月 14 日收入院。患者 12 年前因发现烦渴、多饮和消瘦来医院查尿糖为（+ + +），被确诊为Ⅱ型糖尿病给口服降糖药治疗，数月后尿糖（－），血糖 8.5mmol/L，以后间断皮下注射胰岛素，血糖正常后停用。2 年前患者出现视物模糊，眼科诊断为白内障。1 年前出现行走不稳，双足麻木伴疼痛不适，未行特殊治疗，近 3 个月上述症状加重，查血糖 14～16mmol/L，尿糖（+ + ～ + + +）。为进一步治疗收入内分泌科病房。

体格检查 老年女性，消瘦体型。双眼视力减退，晶状体浑浊。余脑神经检查未见异常。四肢肌力、肌张力正常，腱反射消失，四肢肘膝关节以下痛温觉减退，双下肢内踝音叉震动觉、足趾运动觉明显减退，闭目难立征阳性。趾端有触痛，双足皮肤菲薄、干燥、色素沉着。

实验室检查 尿糖（+），血糖 12mmol/L。肌电图示周围神经病变。其余各项常规检查均正常。

治疗经过 入院后给普通胰岛素 24U、长效胰岛素 12U 分别于早、晚餐前 30 分钟皮下注射，同时给丹参注射液、能量合剂、B 族维生素等治疗，血糖控制在 8mmol/L 以下，但肢体麻木疼痛症状无明显改善。

讨论 具有典型临床表现的糖尿病周围神经病诊断并不困难，本例患者有 12 年的糖尿病史，开始曾进行过系统治疗．以后治疗中断，并出现白内障、肢体麻木、疼痛和深感觉受累造成的感觉性共济失调，据此，糖尿病周围神经病的诊断并不困难。但由于本病晚期治疗效果差，因此如何进行早期诊断是防治糖尿病周围神经病的关键。Dyck 和 Nealt 认为糖尿病周围神经病下肢远端震动觉受累最早，对糖尿病患者应定期查体，注意有无下肢震动觉障碍，以便及时发现周围神经损害。控制血糖对治疗和预防糖尿病周围神经病也至关重要，早期的神经症状或亚临床期的神经传导速度异常经用胰岛素治疗后可完全恢复。本例患者如能在起病早期坚持合理治疗，将血糖控制在接近正常的水平，可能会避免周围神经病的发生。

（禹传祝）

第十节　血卟啉病性周围神经病

卟啉病（porphyria）又名血紫质病，属色素代谢异常。为血红素生物合成过程中，因编码某些与卟啉代谢有关的酶发生基因缺陷而导致酶的活性降低，使卟啉及卟啉前体在体内聚积。根据不同酶缺陷，临床上将本病分为数种类型，其中有的类型可引起神经系统损害，并主要以周围神经损害为特征。

一、病因与发病机制

卟啉（porphyrin）是合成血红素（heme）的主要物质。血红素与蛋白质结合不但可以合成血红蛋白，也可合成肌红蛋白、细胞色素以及过氧化物酶等体内代谢不可缺少的物质。卟啉主要在红骨髓和肝内合成，虽然合成的部位不同，但其合成步骤是一致的，并各自受到独立的调节。血红素的合成主要分为代谢前期和代谢后期两个阶段（图 25-27）。

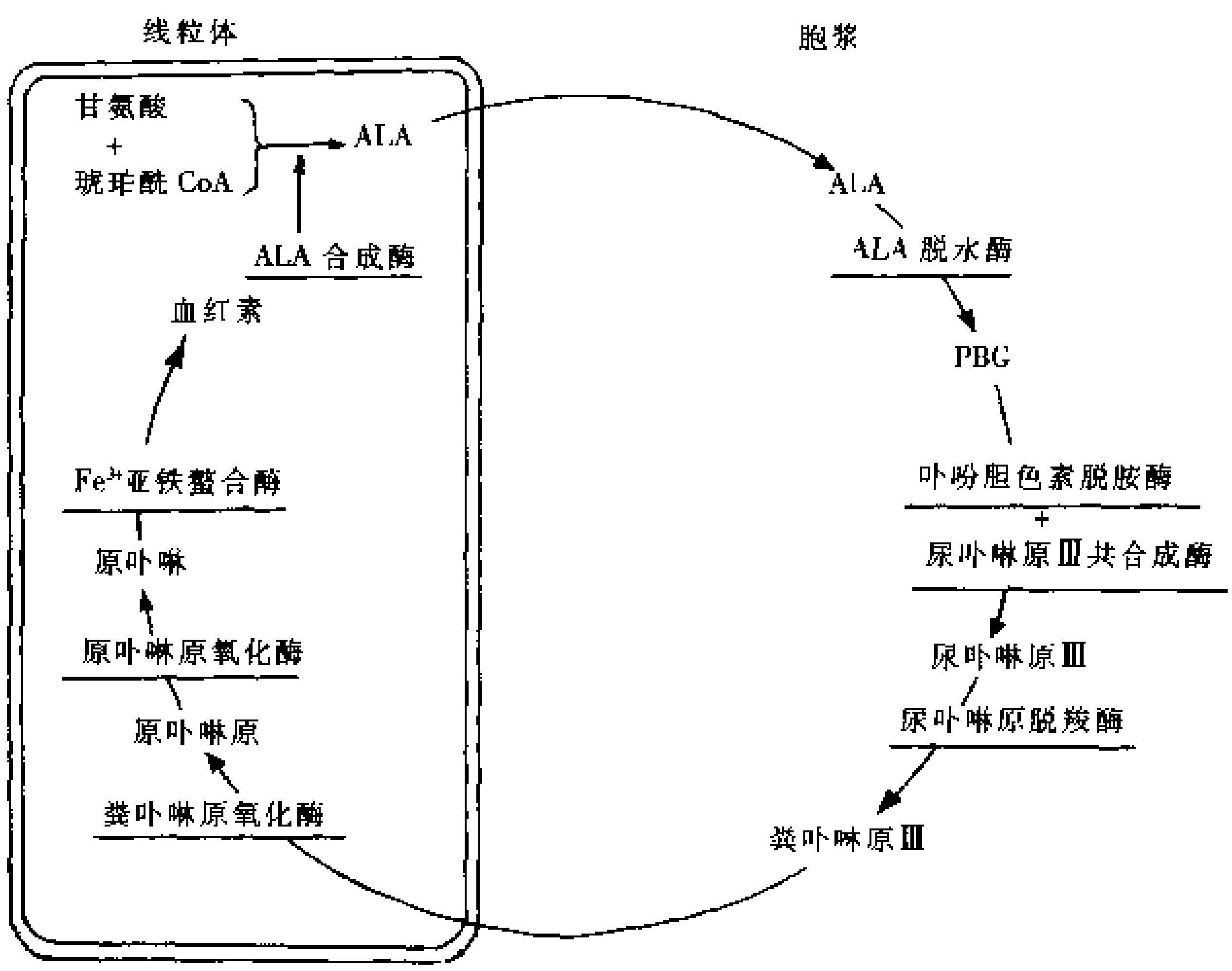


图 25-27　血红素合成过程示意图

（1）代谢前期　此期由甘氨酸合成胆色素原。甘氨酸与琥珀酰辅酶 A，在 α－氨基－r－酮戊酸合成酶的催化下，合成 α－氨基－r－酮戊酸（α－aminolevulinic acid，ALA）。此过程在线粒体中进行，并以磷酸吡哆醛为辅酶，所生成的 ALA 被运送到线粒体外的胞浆内。两个分子的 ALA，在脱水酶的催化下缩合成一分子的胆色素原（porphobilinogen，PBG）。

（2）代谢后期　此期由 PBG 合成血红素。PBG 经尿卟啉原 I 和卟啉原Ⅱ合成酶的作用，合成尿卟啉原 I（uroporphyrinogen I）；并可激活尿卟啉原Ⅲ共合成酶，将 PBG 缩合成尿卟啉原Ⅲ。尿卟啉原Ⅲ经尿卟啉Ⅲ脱羧酶的作用生成为粪卟啉原Ⅲ（coproporphyrinogen

Ⅲ，CPGⅢ)。CPG Ⅲ再经粪卟啉原Ⅲ氧化酶的作用生成原卟啉原（protoporphyrinogen)。原卟啉原在原卟啉原氧化酶的作用下形成原卟啉，最后原卟啉经铁螯合酶的作用，在线粒体内合成血红素。血红素的合成可通过反馈作用来调节，即血红素合成过多时，可反过来抑制 ALA 合成酶的合成，使 ALA 合成速度减慢，此时，卟啉前身物质排出也减少。因此，ALA 合成酶是限速酶，正常时含量甚少。尿卟啉原由尿排出，粪卟啉原由尿及胆汁排出，原卟啉则由粪排出，原卟啉是由四个吡咯环经亚甲桥（$-CH_2^-$）衔接起来的，亚甲桥在组织中易被氧化而使原卟啉变成卟啉。原卟啉是无色的，而卟啉可吸收可见光而变色，此即卟啉病发生皮肤变色症状的原因。

血色素合成过程共有 8 个酶，不同酶缺陷可导致不同临床类型的卟啉病，目前这些酶的基因定位已基本明确（表 25-3)。

表 25-3 卟啉病的酶缺陷、临床类型和基因定位

酶缺陷	卟啉病类型	遗传方式	基因定位
ALA 合成酶	铁粒动合成细胞贫血	AR	Xp11，21
ALA 脱水酶	ALA 缺乏性卟啉病	AR	9q34
卟吩胆色素原脱胺酶	急性间歇性卟啉病	AD	11q24.1~2
尿卟啉原Ⅲ共合成酶	先天性红细胞性卟啉病	AR	10q25.2~26.3
尿卟啉原脱羧酶	迟发性皮肤卟啉病	AD	1p34
	肝细胞生成性卟啉病	AR	
粪卟啉原氧化酶	遗传性粪卟啉病	AD	9
原卟啉原氧化酶	变异性卟啉病	AD	14
亚铁螯合酶	细红细胞生成性卟啉病	AD	18q21.3

注：AD：常染色体显性遗传；AR：常染色体隐性遗传

卟啉病也可由于铅、六氯苯或酒精中毒等因素而致病，这些属于后天性代谢异常。

卟啉病的肝内生化代谢异常是如何导致中枢和周围神经系统的结构和功能紊乱，目前仍无满意的解释。

二、病　　理

迅速死亡的病人，不论中枢或周围神经系统可无任何异常发现。病程较慢者，周围神经可有不同程度的髓鞘脱失，伴有逆死性轴突变性（dying - back axonal type or degeneration)。Pathak 及 Asbury（1970）认为运动纤维的损害比感觉纤维严重，运动纤维的轴突变性常发展至前根，而感觉纤维变性不广泛。严重病人远端肌肉中的神经纤维完全消失，但来自肌梭的大纤维可不受损害。脊髓及脑干中的运动神经元可有逆行性改变，出现中央性尼氏体溶解。具有精神症状的病人，大脑几无损害。此外，内脏有轻度慢性被动性充血，肾脏小管可有片状坏死。

三、临 床 表 现

卟啉病的有多种分类方法，根据血红素代谢过程中不同酶的缺陷将卟啉病分为数种（见表 25-3)。根据卟啉代谢紊乱出现的部位不同分为：①发生在骨髓的红细胞生成性卟啉病；②发生在肝脏的肝性血卟啉病；③发生在肝或骨髓的原卟啉病。也有学者根据临床

表现分为神经卟啉病、神经皮肤卟啉病和皮肤卟啉病。现将三种容易出现神经损害的卟啉病的主要临床表现分述如下。

1. 急性间歇性卟啉病（acute intermittent porphyria） 属常染色体显性遗传，肝性血卟啉病。多于青春期后发病。临床表现为发作性腹部绞痛伴以恶心、呕吐和便秘，还可有肠痉挛、心率加快（通常为100～160次/分）、血压升高等植物神经功能障碍，1/4的患者可有癫痫发作。周围神经受累时，约半数患者有感觉减退或疼痛，影响单肢或多肢，多在一周内迅速出现肌肉萎缩并发展为弛缓性瘫痪，后者以近端和下肢为重。少数病人肢体远端感觉缺失，腱反射减弱或消失。脑神经常受累以第Ⅶ、Ⅹ最为常见，Ⅴ、Ⅺ、Ⅻ也可受累。主要表现为构音、吞咽障碍和面肌瘫痪。此外，还可出现抑郁、幻觉及躁狂等精神症状。上述症状可因服用苯巴比妥、磺胺类、氨基比林、雌激素、琥珀酰胺等药物而加重。因这些药物引起对肝血红素的需求增多，促使肝细胞色素P450合成，因而ALA合成酶增多，尿中排泄大量卟啉前体PBG及ALA。

2. 变异型卟啉病（variegate porphyria） 属常染色体显性遗传肝性卟啉病，见于青春期后。临床表现为皮肤色素沉着及对光过敏，发作性腹部绞痛及多发性周围神经病，与急性间歇性卟啉病相似。急性发作期尿中ALA和PBG排出增多。尿及粪中粪卟啉及原卟啉也显著增多。

3. 粪卟啉病（coproporphyria） 又称遗传性粪卟啉病。属常染色体显性遗传，为肝卟啉病。任何年龄均可发病，表现腹部绞痛、周围神经和精神症状，有时出现皮肤对光反应敏感，但较轻微。Kuhnel等报告53例遗传性粪卟啉病，腹痛、周围神经病、精神症状、心血管病和皮肤症状的出现频率分别为89%、33%、28%、25%和14%。有些病人临床并无症状，但尿及粪中可排出大量粪卟啉。发作期尿中ALA及PBG均显著增高。

四、诊断和鉴别诊断

本病无特异性临床表现，诊断比较困难。尿液经太阳光照射后颜色变暗，呈咖啡色或葡萄酒红色提示有本病的可能。确诊要依靠24小时尿卟啉、粪卟啉总量及血浆卟啉总量的测定，尿中卟啉前体ALA和PBG检测也有助于诊断。急性间歇性卟啉病的周围神经病表现与格林巴利综合征相似，容易误诊。前者有腹痛、肾区腰痛、精神异常、明显的心律失常以及脑脊液蛋白正常或仅轻微升高可资鉴别。铅中毒和卟啉病均可有肢体瘫痪、腹痛、心律失常、高血压和脑病，且铅中毒也可有卟啉代谢障碍，二者易混淆。但铅中毒时尿中粪卟啉和ALA的排除量明显增加，而尿中尿卟啉和卟吩胆红素原仅有轻度升高，此点与卟啉病不同，铅中毒时血铅水平升高可资二者进行鉴别。此外，急性间歇性卟啉病的腹痛易被误诊为急腹症而行手术探查；精神症状易误诊为精神分裂症或脑炎；皮肤改变易误诊为冻疮，临床应注意鉴别。

五、治疗和预后

目前尚无纠正代谢缺陷的方法。应避免过度疲劳及精神激惹等诱发因素，禁用苯巴比妥、卡马西平和大剂量安定等能使病情加重的药物。对有精神症状的患者可应用氯丙嗪25～50mg，tid或qid。急性发作的精神症状可用100～200mg，肌内注射。硫酸锌对肠痉挛引起的腹痛有效，必要时也可用杜冷丁。癫痫患者可用苯妥英钠或小剂量氯硝安定。有报

道静脉给予高铁血红素（hematin），通过负反馈机制使ALA及PBG合成减少，不仅能迅速改善临床症状，还可中止急性发作或预防复发。用法为4mg/（kg·d），分1~2次于10~15分钟内静脉推注，3~14天为一个疗程。心得安对治疗急性发作有效，每4小时100mg心得安不仅能控制心率，控制高血压，而且还可缓解焦虑症状，改善病人的全身情况。患者饮食宜采用高碳水化合物，要求每天至少摄入300~400g。由于有时合并维生素B_6缺乏，每日可常规补充维生素B_6 100mg。此外，还应避免皮肤被日光照晒。对拟行外科手术的患者，可选用氟烷、氯胺酮和安泰酮比较安全。

本病预后欠佳。一项29例急性间歇性血卟啉病的随访观察发现，7例死于第1次神经症状发作。4例有2次发作，其中3例死亡。主要死因为心率失常，其次为呼吸衰竭。存活的病人多在神经症状达到高峰后2~3周才开始恢复，远端运动感觉障碍恢复较慢。

临床病例讨论

病历摘要　患者，女，22岁，因受凉后呕吐、不能进食5个月，发作抽搐2个月于1993年12月16日收住院。患者5个月前受凉后出现呕吐，不能进食，在当地按胃病治疗后好转。2个月前无明显诱因突发四肢抽搐，伴意识丧失、双目上翻、口吐白沫，咬破舌头，持续5~6分钟后缓解，共发作3次。入院前5天受惊吓后再度出现呕吐、不能进食，伴发作性抽搐。共发作4次，每次发作前先有便意，随后双目上翻，不语，呈木僵状态。发作间期有幻听、幻视和言语错乱。既往史中，患者自述经常有便意，自幼皮肤多毛。10个月前开始有间歇性尿液色深，呈红色或深紫色，当地尿常规检查无异常。否认有腹痛史和皮肤病史，月经正常。家族中其堂姐有类似病史，并有发作性腹痛和癫痫，曾在当地按“胃炎”和“脑炎”治疗症状无改善，后经山东省人民医院诊断为血紫质病，给高渗葡萄糖、维生素C、维生素B_6和冬眠灵等药物治疗，症状缓解。

体格检查　青年女性，神志恍惚，全身皮肤多毛。血压12/21 kPa，心率104次/min。脑神经检查无异常，四肢均匀消瘦，肌力4级，双手细小震颤，腱反射减低（±）。双手有手套样感觉减退。无锥体束征。

实验室检查　血常规WBC 12.3×10^6/L，RBC 3.8×10^9/L，Hb 116g/L。尿胆原（+），尿含铁血黄素（-），尿卟啉（+），尿卟胆原（+）。血浆游离血红蛋白29mg%，酸溶血实验（-）。肝功正常。LH 8.2 mIU/ml，FSH 4.9mIU/ml，雌二醇64pg/ml，孕酮4.0ng/ml，睾酮319ng/dl。腹部B超未见异常，EKG示窦性心动过速。EEG示各导联少量短程和中程5~6 c/s慢波。颅脑CT右侧侧脑室前角周围白质内小片状低密度。尿液经太阳暴晒后呈酱油色。

治疗经过　确诊为卟啉病后，给苯妥英钠抗癫痫治疗，同时高糖饮食，未再抽搐，偶有短时的精神症状，入院10天左右出现四肢疼痛。随访2个月症状基本缓解，但仍有深色尿。

讨论　本例患者有家族史，临床表现为周围神经病、植物神经功能障碍、癫痫和精神症状，且某些症状为发作性。实验室检查尿色深，阳光照射后变为酱油色，尿卟啉和尿卟胆原定性检查阳性。根据上述临床和实验室资料，卟啉病诊断成立。本例患者堂姐有类似病史，常染色体显性遗传的可能性大。该患者胃肠道症状以呕吐和食欲不振为主，始终无腹痛，使临床表现不典型，值得引起注意。因未行尿卟啉和粪卟啉的定量检查，也无相关

酶活性或基因缺陷检测，所以本例类型难以确定，根据临床表现急性间歇性卟啉病的可能性大。

（焉传祝）

第十一节 工业毒物中毒性周围神经病

许多工业生产中的原料、中间产物和最终产品对人体具有毒性，称为工业毒物。其中有些可选择性地损害周围神经，引起中毒性周围神经病。在工业毒物的生产、运输、保管和使用过程中，由于防护不当，可通过呼吸道和皮肤吸收毒物，造成所谓职业中毒性周围神经病。能引起周围神经病的工业毒物的种类很多，主要包括以下几类：

1. 金属和类金属类 铅、铋、锑、铊、汞、砷及其化合物。

2. 有机溶剂或有机化合物 苯、汽油、甲醇、正己烷、甲基正丁基酮、二硫化碳、三硝基苯酚、四氯化碳、三氯乙烯、氯丙烯、溴甲烷。

3. 高分子聚合物 氯乙烯、苯乙烯、丙烯酰胺、丁二烯。

4. 窒息性气体 一氧化碳。

5. 农药 有机磷、氨基甲酸酯类。

一、病因和发病机制

除极少数工业毒物如六氯酚主要损害雪旺细胞，引起脱髓鞘周围神经病外，绝大多数工业毒物中毒所引起的周围神经损害为轴突变性。

不同化学毒物在周围神经的靶部位不同，绝大多数侵犯远端轴突，碲、铅、顺丁烯二酸、六氯苯酚和6-氨基烟酰胺主要侵犯雪旺细胞和髓鞘；乙醇、甘油硫乙胺主要侵犯神经束膜。在工业毒物引起轴突损害的过程中，轴浆运输系统的功能状态和受损程度起着重要的作用。工业毒物对轴浆运输系统的影响主要有以下3个方面：①破坏能量代谢过程，使轴浆运输的能量代谢发生障碍，动力蛋白的活性受到抑制；②损害轴突的骨架结构；③改变轴突或胞体内质膜的离子通透性，破坏轴浆离子平衡。轴浆运输还可以把亲神经的毒物逆向转运到细胞体，使细胞合成神经递质和神经丝减少，轴突直径变小，远端因营养障碍而发生变性。有些毒物（如正己烷）还可以破坏轴突内神经丝和微管的正常结构，使神经丝从微管上脱离，被快速转运至轴突远端，神经丝在远端产生积聚，导致远端轴突肿胀、变性。铅可抑制神经丝和微管的慢转运，破坏轴突的骨架系统。砷可与线粒体内的巯基酶结合，形成稳定的二巯基酯类，干扰能量代谢，影响轴浆运输的动力系统。甲基汞可以使轴突内的微管解聚，阻断轴浆的顺向和逆向运输。

二、临床表现

工业毒物引起的周围神经病的发病多缓慢隐袭，少数为急性起病（如铊中毒）。还有一些毒物在急性中毒时不出现周围神经损害的临床表现，而在1～8周后的中毒恢复期出现多发性周围神经病的症状和体征，称为迟发性周围神经病，主要见于多种有机磷农药和三氧化二砷中毒。工业毒物慢性中毒引起的周围神经病多在接触毒物一定时间后，出现四肢远端对称性运动感觉神经病，表现为手足麻木、发凉，四肢呈手套袜子样的感觉减退。

急性铊或砷中毒以及有机磷中毒后迟发性周围神经病可有显著的肢体疼痛和痛觉过敏。运动可同时受累，表现为肢体远端肌力减退，肌肉萎缩和足下垂，跟腱反射减低或消失。有一些工业毒物引起的周围神经病，因其对神经的损害有一定的选择性，因而临床表现具有某些特征。如丙烯酰胺中毒以肢体远端的帕氏小体和肌梭内螺旋神经末梢受累较早，因此震动觉和跟腱反射早期即消失。氯丙烯中毒神经病时，有明显的肢体远端痛觉和触觉障碍，而位置觉保存完好。二甲基氨基丙氰中毒时，选择性损害支配膀胱的神经而导致尿潴留，铊中毒时不仅损害肢体的周围神经，而且脑神经运动纤维也受累，临床出现眼睑下垂、复视和面肌麻痹。

砷中毒性周围神经病是最常见的重金属中毒周围神经病。可由于慢性接触或一次性经消化道摄入中毒剂量而发病。急性中毒患者多在染毒后 4~6 周后开始出现症状，并在数天内达到高峰。慢性砷中毒性周围神经病的起病隐匿，发展非常缓慢。感觉受累是砷中毒性周围神经病的早期症状，表现为双下肢疼痛和感觉异常，四肢远端手套袜子样的感觉减退，运动觉和位置觉明显受累。感觉症状发生数天之后，开始出现肌无力，表现为双下肢进行性完全性弛缓性瘫痪，有时可累及上肢。腱反射常消失。皮肤损害常见皮肤色素沉着、过度角化症和指甲改变（Mees 线）。神经电生理检查示神经传导速度多正常或轻度减慢，感觉诱发电位的波幅明显降低。急性期尿砷阳性，尿砷浓度大于 0.1mg/L 即为异常，急性中毒时通常大于 1mg/L。砷中毒后 2 周内，便可在头发内检出砷，且可持续数年，每 100mg 头发内砷含量超过 0.1mg 即可视为砷中毒。

铅中毒周围神经病只见于成人，婴儿铅中毒可导致脑损害。铅可经肺、皮肤和肠道吸收。职业铅中毒见于陶瓷上釉、电池制造和油漆工人。与其他的重金属中毒不同，铅中毒周围神经病主要累及运动纤维，多无感觉症状和体征。早期累及桡神经支配的腕伸肌和指伸肌，表现为垂腕和伸指无力，以后逐渐累及上肢其他肌肉，肱桡肌通常不受累，偶尔也可累及下肢。极少情况下可同时出现上运动神经元和下运动神经元损害的体征，此时易与 ALS 混淆。此外铅中毒还可引起腹痛、尿酸盐潴留和痛风。

实验室检查可发现有贫血，脑脊液蛋白轻度升高，血清尿酸增加，血铅水平升高。血铅浓度大于 70μg 时即可视为异常。尿铅和尿卟胆原的排泄也增加，在血铅水平偏低的患者，应用依地酸钙钠（CaNaEDTA）25mg/kg，q8h，口服，24 小时尿铅可达 500mg，此时对诊断有重要意义。铅中毒周围神经病的神经传导速度检测多正常。

汞污染常见于电子化学工业和制药业。汞分无机汞（元素汞或汞盐）和有机汞两种形式，中毒时所引起的临床表现明显不同，有机汞（如甲基汞）中毒主要损伤中枢神经系统，累及大脑皮层和小脑，周围神经的损害主要在后根节，前根不受累。临床表现为语言障碍、共济失调、管状视野、听力障碍和严重的精神症状。感觉障碍表现为口周、舌和四肢远端麻木。元素汞中毒主要以周围神经损害为主，其特点为肌无力和肌萎缩症状明显重于感觉症状，有时易与 ALS 混淆。

铊是灭鼠药的主要成分，铊中毒与铅中毒相似，在儿童主要影响中枢神经系统，在成人可导致周围神经损害。铊中毒时感觉和自主神经的症状尤为突出，患者可有严重的感觉异常和弥漫性脱发。有时可出现迟发性的心血管自主神经障碍，恢复比较缓慢。

有机磷中毒后迟发性神经病是严重的中毒性神经病，可致永久性肢体瘫痪，国内外发生率均较高。本病一般发生于急性有机磷中毒后 8~14 天，表现为腓肠肌痉挛性疼痛，四

肢远端手套袜子样的感觉障碍，并逐渐向近端发展，可同时伴有四肢远端无力、行走不稳和下肢瘫痪，病情严重时可累及上肢，出现垂足、垂腕，跟腱反射消失。个别患者可有锥体束受累。中度和轻度的有机磷中毒后迟发性神经病在1～3年内神经功能可有一定程度的恢复，但重症病人恢复十分困难。

三、诊断和鉴别诊断

工业中毒性周围神经病的诊断主要依靠临床症状和体征，腓肠神经活检和神经电生理检查可鉴别周围神经损害的类型。了解患者的职业史或毒物接触史，包括接触毒物的品种、数量、时间、周围神经症状的出现与毒物接触间的关系以及同时接触毒物的其他人是否出现类似症状，对确明确诊断极为重要。最终确诊要依靠对患者接触的环境或患者的血、尿、呕吐物以及毛发内毒物含量的检测。有些化学物质对周围神经的毒性作用尚未被认识，此时应通过流行病学研究，找出发病人群毒物接触的一致性，再用这些毒物复制出周围神经损害的动物模型，从而明确其神经毒性作用。

四、治疗和预后

对工业毒物中毒性周围神经病的治疗和处理，最为重要的措施是尽快停止接触毒物和设法排除体内的毒物。铅中毒急性期可用钙剂将铅转移到骨骼内，病情稳定后再用螯合剂依地酸钠钙、青霉胺或二巯丁二钠促排铅治疗。砷中毒可用二巯基丙磺酸钠、青霉胺或依地酸钠钙排砷治疗。铊中毒可用硝普钠口服或普鲁士蓝治疗。除此之外绝大多数工业毒物缺乏有效的促排剂或解毒剂。应用大剂量的B族维生素、ATP、CoA和肌苷对神经组织的修复和功能重建具有促进作用。

由于工业毒物损害的周围神经可以再生，所以多数工业毒物中毒性神经病预后良好，轻者可以痊愈，重者也可以获得明显的恢复。

临床病例讨论

病历摘要　患者，男，29岁。因企图自杀而口服有机磷中毒后55天，四肢肌肉萎缩45天，以有机磷中毒性脑病和有机磷中毒性迟发性周围神经病收入院。患者55天前生气后口服“农药1605”约150g后，出现昏迷伴呕吐，30分钟后洗胃，并应用解磷定、阿托品等治疗，2小时后神志转清醒。3天后无明显诱因发热，体温达42℃，持续5天，热退后出现声音嘶哑，手足麻木，四肢无力，刺痛。头震颤，四肢肌肉萎缩。

体格检查　神志清，声音嘶哑，咽反射消失，吞咽呛咳。余脑神经检查未见异常。四肢肌力4级，腱反射对称（+），双手骨间肌、大小鱼际肌明显萎缩，无明确的感觉障碍。双手快复动作差，跟膝胫试验不能完成，双手意向性震颤，闭目难立征阳性。

治疗经过　入院后给B族维生素、ATP、CoA等神经营养剂治疗后，症状无明显好转。

讨论　有机磷中毒后是否合并迟发性周围神经病主要与胆碱酯酶活性被抑制的程度有关，胆碱酯酶活性降至40%以下时多合并严重的周围神经损害。本例患者虽未测定胆碱酯酶活性，但服药量较小，洗胃比较及时，推测胆碱酯酶活性不会下降太多，其出现明显的周围神经损害可能与中毒恢复期合并高热有关。有机磷中毒迟发性周围神经病的病理机

制主要与有机磷破坏神经微丝、微管和线粒体的功能，影响轴浆运输有关，高热可以加速这一过程的发生和发展，加重周围神经的损害。目前对有机磷迟发性周围神经病尚无有效的治疗措施，阿托品虽然在急性中毒时对拮抗胆碱能作用有显著效果，但不能防止迟发性神经病的发生。中毒后及早应用神经营养和神经保护剂，改善全身状况，对预防和治疗有机磷中毒迟发性周围神经病有益。

（禹传祝）

第十二节　放射性周围神经病

放射治疗可以造成包括脑、脊髓和周围神经在内的神经系统损伤。放射性周围神经病的发生与照射部位和照射剂量有着密切的关系。在过去使用千伏电压（kilovoltage）X线机放射治疗时，很少造成周围神经损伤。自应用兆电压X线机后，照射强度加大，放射性周围神经病的发生率明显上升，早年的资料显示乳腺癌患者接受6 300拉德峰剂量照射后，73%出现神经症状，5 775拉德峰剂量时，仅15%有神经症状。放射性周围神经病最常发生的部位是臂丛、腰骶丛和舌咽神经等。

一、病理和发病机制

放射性周围神经病的发生与放射治疗引起的神经干或神经丛周围结缔组织纤维化有关。接受大剂量放射治疗22个月后死亡病例的尸检病理观察发现，臂丛神经周围有明显纤维化，镜检可见纤维化区域的近端神经相对完好，纤维化部分神经外膜增厚，髓鞘脱失，神经纤维被纤维结缔组织取代。纤维化部分的远端正中神经也有广泛而明显的髓鞘脱失，神经纤维萎缩，部分被纤维组织取代。另一例接受低剂量放射治疗12个月的患者，其临床仅有轻微神经症状，死后尸检发现仅在臂丛的前方有纤维化，神经几乎不受累，镜下除了两条靠近腋窝前臂的小神经有轻微的脱髓鞘和纤维化外，其余的神经轴突和髓鞘均正常。由此可见，放射治疗的剂量、病理所见神经丛纤维化的程度与临床表现完全一致。

二、临床表现

放射性治疗是乳腺癌、颈部肿瘤、睾丸肿瘤和淋巴瘤的最佳治疗选择，同时也最容易造成放射后的臂丛神经和腰骶丛损伤。鼻咽部肿瘤的放疗可造成舌咽神经损伤。垂体瘤和颅咽管瘤的放疗后可发生视神经和视交叉损伤。放射性周围神经病常有一定时间的潜伏期，多为数月至2年，也可长达10年以上。本病多缓慢起病，少数病例可在接受放疗后数天或数月突然起病，放射性臂丛神经病患者多数首先表现为手指感觉减退或感觉异常，部分可同时有手和指无力。随病情进展可逐渐出现受累肢体疼痛。少数患者以突发的运动障碍起病。查体可见运动感觉均有异常，腱反射减弱。上臂丛和下臂丛常同时受累，早期往往以上臂丛损害为主。极少数病人累及膈神经，引起膈肌麻痹。

神经电生理检查可见失神经电位、纤颤电位和肌纤维颤搐放电（myokymic discharge），运动和感觉神经传导速度均减慢，在颈髓和锁骨上之间可检出运动传导阻滞。体感诱发电位可见N9消失。

三、诊断和鉴别诊断

本病的诊断主要依靠病史和临床表现。臂丛MRI可鉴别是乳腺癌或颈部肿瘤复发侵犯神经还是合并放射后神经病。颅底MRI可鉴别鼻咽部肿瘤复发和放射性舌咽神经损伤。King报告鼻咽部肿瘤放疗后2.5年内出现舌咽神经瘫痪的17例患者，行MRI检查发现14例为放射性损害，表现为沿舌咽神经通路广泛纤维化，累及舌咽神经管和颈动脉鞘。2例为肿瘤复发，1例为肿瘤复发合并放射性损伤。

四、治疗和预后

12例乳腺癌和何杰金病患者接受放疗后随访12年，8例行单纯手术松解或手术松解加网膜移植，4例无特殊治疗。结果显示12例患者中8例（包括6例手术和2例未手术）呈缓慢进展，最终2例完全瘫痪，6例留有严重的运动感觉神经病。所有手术病例疼痛症状都得到缓解。由于松解手术的目的是阻止病情的发展，多数学者主张手术越早越好，在刚出现感觉异常但尚未有疼痛时是手术的最佳时期。有些轻症患者可在6～9个月内自发缓解。

（焉传祝）

第十三节　药物中毒性周围神经病

许多药物都有神经毒性，可以引起周围神经病变。氨基甙类抗生素的耳毒性作用是最为严重的药物中毒性周围神经病之一，可造成严重的听力伤残，已引起医学界的高度重视。目前新药不断增多，有些药物的神经毒性作用在动物实验中不能得到确认，需要在临床应用过程中密切观察，及时发现并采取适当的措施加以防范。

一、病因与发病机制

不同药物引起周围神经损伤的病理机制不同。多数药物属于化学毒物，主要是通过影响神经元的轴浆运输，导致远端为主的轴突萎缩和变性，即所谓逆死性神经元变性（详见本章第十一节）。少数药物如氯喹、胺碘酮和马来酸沛心达可损害雪旺细胞，导致脱髓鞘周围神经病。其作用机制是这些药物可抑制溶酶体酶的活性，影响脂质代谢。病理观察在多种组织的细胞内可见含脂肪颗粒的溶酶体，雪旺细胞内尤为明显。含金属盐的药物导致的周围神经病可能与药物引起的免疫反应异常有关。此外异烟肼和肼苯达嗪可干扰维生素B_6的代谢，引起类似于维生素B_6缺乏的周围神经病变；酞胺哌啶酮可抑制核黄素，影响三羧酸循环；硝基呋喃类药物可与硫胺焦磷酸竞争，干扰丙酮酸氧化；氯霉素可致维生素B_{12}缺乏。这些药理作用造成的能量代谢障碍和营养缺乏均与周围神经的损害有关。

近年有关氨基甙类抗生素耳毒性的病理机制研究取得了重大进展。1993年Fischel－Ghodsian首先发现氨基甙类抗生素的耳毒性作用具有遗传易感性，且后者与线粒体DNA1555位点A→G点突变有关，该基因为12S核糖体RNA基因。1999年国内学者报告了48例散发的氨基甙类抗生素引发的耳聋患者，6例有mtDNA 1555位点A→G点突变。通过mtDNA分析筛选氨基甙类抗生素耳毒性的易感者，对预防和控制氨基甙类抗生素引起的耳

聋将具有十分重要的意义。

二、病　　理

除氯喹、胺碘酮和马来酸沛心达为脱髓鞘周围神经病外，其余的药物中毒性周围神经病均为轴突变性，由远端向近端发展，呈逆死性改变。

三、临 床 表 现

药物中毒性周围神经病的发病率无确切的统计数字，在100例65岁以上经神经活检确诊的周围神经病中，有7例为药物中毒性周围神经病，占7%。本病的发生多与药物剂量和用药时间有关。如连续服用苯妥英钠5年，周围神经损害的临床发病率为18%，10年为33%，15年达50%。有些药物有一定潜伏期，如氨基甙类抗生素引起的耳聋可发生在停药后数年。肝肾功能不全、糖尿病和营养障碍可促使药物中毒周围神经病的发生。药物中毒性周围神经病起病隐匿，大多数为远端对称性多发性感觉神经病或运动感觉神经病，患者表现为四肢远端麻木、感觉迟钝。查体可见手套袜子样的感觉减退，深浅感觉均受累。在感觉障碍发生之后或同时，可出现肌无力、肌张力低下和腱反射减退，极少数可表现为单纯运动神经病。植物神经受累时可有远端皮肤营养不良，表现为皮肤粗糙、菲薄，肢端发凉，指甲变脆，失去正常的光泽。常见药物中毒性周围神经损害的临床表现见表25-4。

表25-4　药物中毒性周围神经损害的临床表现

临床表现	抗生药	抗癌药	心血管药	抗精神病药及镇静药	抗风湿药	其他药物
感觉异常	黏菌素	阿糖胞甙	心得安	苯乙肼		
	链霉素					
	萘啶酸					
感觉性神经病	乙硫异烟胺	甲基苯肼			消炎痛	
	氯霉素	顺铂				硫福宋钠
	甲砜霉素					麦角胺
	乙胺丁醇					维生素B_6中毒
感觉运动性神经病	异烟肼	长春新碱	心舒宁	安眠酮	消炎痛	苯妥英钠
	乙胺丁醇	苯丁酸氮芥	肼苯达嗪	导眠能	秋水仙碱	双硫醒
	呋喃妥因		乙胺碘呋酮	阿咪替林	保泰松	氯磺丁脲
	呋喃西林		双异丙吡胺		氯喹	甲磺丁脲
	火滴灵		安妥明			氯磺丙脲
						他巴唑
运动神经病	磺胺			丙咪嗪		氨苯砜
	二性霉素					
植物神经损害		长春新碱	乙胺碘呋酮			
			心舒宁			
视神经损害	乙胺丁醇				氯喹	双硫醒
前庭蜗神经损害	氨基甙类					

四、诊断和鉴别诊断

本病诊断主要根据用药史和临床表现。鉴别诊断包括其他原因的远端对称性感觉神经病和运动感觉神经病。

五、治疗和预后

发现周围神经损害时，首先应及时停药，多数症状可自行消失或部分缓解。对已知有神经毒性的药物，用药初期即应补充维生素和能量合剂加以预防。异烟肼与维生素 B_6 合用，可避免周围神经毒性损害。

（焉传祝）

第十四节 淀粉样变性周围神经病

周围神经淀粉样变性（peripheral nerve amyloidosis）是指淀粉样物质在周围神经沉积引起的一组严重的进行性感觉运动周围神经病伴自主神经功能障碍。主要包括家族性淀粉样变性多周围神经病（familial amyloidotic polyneuropathy ，FAP）、原发性轻链淀粉样变性（primary light chain amyloidosis）和透析相关/β 微球蛋白淀粉样变性（dialysis related/ beta 2 - microglobulin amyloidosis）。

一、病因和发病机制

1885 年病理学家 Virchow 在观察腊样肝肿大时首先使用淀粉样物质一词。当时发现肝脏内的腊样物质可用碘及硫酸染色，被认为是一种多糖类纤维素，故称淀粉样物质（amyliod），现今已明确，所谓淀粉样物质是生理状态下可溶性蛋白质在一些病理因子（如单核吞噬系统产生的细胞激动因子）的作用下形成 β 折叠结构（β - pleat sheet configuration），使其变为不可溶的蛋白质并在多个器官或组织的细胞外沉积，因此淀粉样物质又称淀粉样蛋白（amyloid protein）。在周围神经沉积的淀粉样蛋白主要有 2 个类型，一种是转甲蛋白（transthyretin），主要由肝脏合成，也可在中枢神经系统的脉络丛和眼内产生，是血浆运输蛋白的一种，运输甲状腺素和维生素 A，转甲蛋白的沉积见于 FAP。另一种淀粉样蛋白是免疫球蛋白的轻链（κ 链和 λ 链），由浆细胞产生，见于原发性轻链淀粉样变性和浆细胞增生症。此外还有糖尿病相关胰岛淀粉样多肽链、载脂蛋白系列、血清淀粉样物质 A 和胶质蛋白。在中枢神经系统沉积的淀粉样蛋白有 β 淀粉样蛋白和朊蛋白（prion），前者主要见于 AD，后者见于羊瘙痒症、疯牛病和发生在人类的 CJD。

近年来对 FAP 的分子病理机制有了进一步的了解，根据基因缺陷或基因产物（淀粉样蛋白）的不同将 FAP 分为 5 个类型（表 25-5）。

表 25-5 FAP 的分类

类型	分布地区	遗传方式	连锁基因	基因产物	碱基替换
Ⅰ	葡萄牙	AD	18q11.2-q12.1	转甲蛋白	蛋氨酸30→缬氨酸
Ⅱ	北美/爱尔兰	AD	18q11.2-q12.1	转甲蛋白	
Ⅲ	印度/瑞士	AD	18q11.2-q12.1	转甲蛋白	丝氨酸84→异亮氨酸
Ⅳ	依阿华（Iowa）	AD		载脂蛋白	精氨酸→20甘氨酸
Ⅴ	芬兰	AD		胶质蛋白	天冬酰胺187→天冬氨酸

注：蛋氨酸30→缬氨酸：转甲蛋白第30位蛋氨酸替代缬氨酸，以下同。

尽管可以确定是淀粉样物质在细胞外间隙沉积导致了周围神经等组织器官的结构和功能异常，但其确切的病理机制并不清楚。

二、病　　理

尸检病理发现淀粉样物质可在多种组织和器官内沉积，最常侵犯的组织有血管壁及其周围（图 25-28）、周围神经的内膜和外膜、后根节、甲状腺、心脏传导组织和舌肌。淀粉样物质经刚果红染色偏振光显微镜下观察呈特殊的绿色荧光。腓肠神经活检电镜下可见淀粉样物质为直径为 7nm 的不分枝长纤维，常沉积在神经间质（神经内膜和外膜）及其滋养血管周围，也见于雪旺细胞的基底膜旁。应用抗 TTR 和抗 λ-LC 抗体进行免疫组织化学染色可鉴别淀粉样物质的性质和类型。周围神经病理改变的特点为脱髓鞘和轴突变性同时存在，有髓和无髓纤维数量减少。

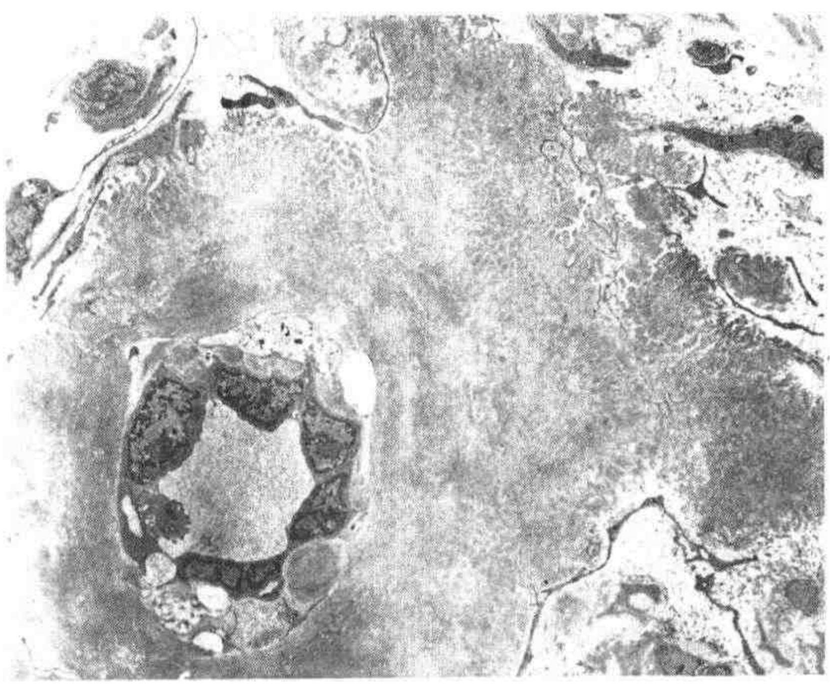


图 25-28 淀粉样变性周围神经病，示小血管壁内淀粉样物质沉积。EM×10 000

三、临 床 表 现

本病包括多个临床类型，主要根据发病家系的种族进行分类。近年来随着分子生物学的研究进展，目前已可根据基因突变的特点进行分类，两种分类的对应关系见表 25-5。FAP 均为常染色体显性遗传，但不同类型的临床特点有所不同。

1. FAPⅠ型（葡萄牙型）　25～30 岁起病，呈感觉运动型周围神经病特征，早期表现为双下肢受累为主，足下垂，晚期累及上肢，表现为四肢运动感觉障碍，腱反射消失。自

主神经受累时出现瞳孔改变、阳痿和无精症。营养障碍可引发皮肤溃疡。晚期肾脏受累，出现蛋白尿和肾功能衰竭。此外还可有各种内分泌腺功能减退、脑神经损害、小脑和锥体束损害等。

2.FAPⅡ型（北美/爱尔兰） 为FAPⅠ型的晚发型。其临床特点为严重的运动型周围神经病和心肌病。

3.FAPⅢ型（印度/瑞士型） 50岁以后起病，为感觉运动型周围神经病，初期表现为腕管综合征，以后逐渐累及下肢，出现足下垂和小腿肌肉萎缩。部分患者有明显的肌束颤动和球麻痹症状。此外还可有晶体浑浊和肝脾肿大。

4.FAP Ⅳ型（依阿华型） 40岁以后起病，周围神经损害的表现类似于FAPⅠ型，多同时伴有严重的胃肠道症状和肾病表现。

5.FAPⅤ型（芬兰型） 30岁起病，初期表现为角膜呈格子状营养不良（corneal lattice dystrophy）、溃疡和慢性青光眼 50岁以后逐渐出现脑神经受累以及感觉和自主神经损害。此外还可有皮肤松弛、增厚和蛋白尿。

6.原发性淀粉样变性神经病 又称非家族性淀粉样变性神经病。10%～30%的原发性轻链淀粉变性可合并周围神经病。本病老年期发病，主要临床特征为细感觉纤维神经病（small－fiber sensory neuropathy）和自主神经功能低下，表现为痛性感觉异常，对称性痛觉和温度觉缺失，而位置觉和震动觉保留。感觉症状之后可出现肌无力，开始局限在双足，以逐渐累及上肢，类似于腕管综合征的临床表现。植物神经功能低下可在病初出现，表现为直立性低血压、腹泻、阳痿、皮肤溃疡和发汗功能丧失。其他系统受累时可有肝脾肿大、蛋白尿或肾病、异常球蛋白血症和巨舌。

四、诊断和鉴别诊断

本病的诊断主要依靠组织活检发现淀粉样物质的沉积，经常采用的取材部位包括腓肠神经、肌肉、皮肤、直肠和舌肌。DNA分析发现转甲蛋白基因突变有助于FAP的诊断和分型。90%的原发性淀粉样变性神经病其血清或尿的免疫固定（immunofixation）电泳可检出M蛋白，后者对诊断有帮助。

五、治疗和预后

近年报告肝移植治疗FAP取得一定的疗效。供体的肝组织可产生正常的转甲蛋白取代异常蛋白，减少异常转甲蛋白在组织内的沉积，阻止病情的进展。Coelho（1996）总结了146例接受肝移植的FAP病例，结果显示治疗后病情进展得到控制，但周围神经功能无明显改善。Suhr（1997，1998）报告12例FAP患者行肝移植后观察17个月，自觉症状明显改善，但心脏和植物神经的客观检查指标无明显变化。异常蛋白的免疫吸附和血浆置换在少数FAP患者中也取得了一定疗效。早期诊断，早期行肝移植治疗可能会对FAP患者有益。有报道大剂量化疗后进行骨髓移植治疗原发性淀粉样变性神经病取得一定疗效。

FAP多呈缓慢进展，最终因多器官受累而导致死亡。原发性淀粉样变性神经病进展迅速，预后较差，起病后2～10年内死亡，平均存活1～2年。

（焉传祝）

第十五节 腓骨肌萎缩症

遗传性运动感觉神经病（Hereditary motor and sensory neuropathy，HMSN）是一组最常见的家族性周围神经病，约占全部遗传性神经病的90%。本组疾病的共同特点为儿童或青少年发病，慢性进行性腓骨肌萎缩，症状和体征比较对称，多数患者有家族史。本病由Charcot，Marie 和 Tooth 于1886年首先报告，故又称 Charcot - Marie - Tooth（CMT）病。由于以腓骨肌萎缩为主要临床特征，故又称腓骨肌萎缩症（peroneal muscular atrophy）。尽管 Dyck 提出采用遗传性运动感觉神经病（HMSN）作为本组疾病的正式名称，但多数文献仍习惯使用 CMT。

一、病因和发病机制

随着分子生物学技术的发展，人们对 CMT 的分子病理机制有了更深人的了解。根据临床表现、遗传方式和病理特点通常将 CMT 分为4个类型，前3型为周围神经髓鞘蛋白异常所致（表25-6）。目前已经发现的与 CMT 有关的周围神经髓鞘蛋白有4种：周围神经

表25-6 CMT三个主要类型的临床和分子病理机制的比较

CMT类型	相对发生频率	发病年龄	遗传方式	病理特征	神经传导速度	神经肥大	基因定位	基因产物
							1A：17p12 - p11.2	PMP22
CMT1	34.8	10	AD/AR	脱髓鞘	减慢	有	1B：1q21.1 - q23.3	MPZ
							1C：10q21	Cx32
							2A：1p36	EGR2
								MPZ
CMT2	19.5	12	AD/AR	轴突变性	正常	无	2B：3q13 - 22	Cx32
							2D：7	
CMT3	0.9	婴幼儿	AD	脱髓鞘	减慢	有	1q，17p，Xq13，10q21	PMP22
								MPZ
								EGR2

注：相对发生频率：不同类型 CMT 先证者占全部先证者的百分比；
PMP22：peripheral myelin protein22，周围髓鞘蛋白22；
MPZ：myelin protein zero，髓鞘蛋白0；
Cx：connexin 32，连接蛋白32；
EGR：early growth response gene，早期生长反应基因；
AD：常染色体显性遗传；
AR：常染色体隐性遗传。

髓鞘蛋白22（peripheral myelin protein22，PMP22），髓鞘蛋白0（myelin protein zero，MPZ），连接蛋白32（connexin 32，Cx32），早期生长反应基因（early growth response gene，EGR）。基因缺陷或髓鞘蛋白的异常与 CMT 临床表现型之间并无确定的对应关系，如表25－6所示，同一种髓鞘蛋白异常可出现于不同类型的 CMT，反之，同一类型的 CMT 可有多种髓鞘蛋白的异常。产生这种基因型、基因产物和临床类型异质性的原因并不清楚。基因的数量效应可解释为什么同一基因的突变可引起不同类型的髓鞘蛋白异常。如正常人 PMP22

基因为 2 个拷贝，临床无症状，基因突变为 3 个拷贝时，临床表现为 CMT1，突变为一个拷贝时（有一个拷贝的基因片段缺失），临床则表现为压力易感性周围神经病。

CMT4 型为植烷酸贮积病，又称 Refsum 病，是过氧化小体病的一种。过氧化小体是一种单层膜细胞器，存在于除成熟红细胞以外的所有细胞内，其基质内存在 40 种以上的过氧化氢酶或其它氧化酶，主要作用为催化超长链脂肪酸、植烷酸和六氢吡啶羧酸的氧化，缩醛磷脂、胆固醇和胆汁酸的合成以及前列腺素和乙醇的降解。植烷酸贮积病是由于过氧化小体内植烷酸 - α - 羟化酶活性减低，使植烷酸不能进行 α 氧化而在体内积聚，后者可进入组织的脂质膜，干扰其功能而引发疾病。

此外还有 CMT5、CMT6、CMT7 和 CMT - X 4 个临床变异类型。CMT5 为常染色体显性或隐性遗传，临床表现为肌萎缩伴痉挛性截瘫；CMT6 为 CMT 伴视神经萎缩；CMT7 为 CMT 伴视网膜色素变性，这 3 种类型的连锁基因和相应的基因产物目前尚不清楚。CMT - X 是指具有 X 连锁显性或隐性遗传方式的 CMT。

二、病　　理

CMT1 型和 CMT3 型的周围神经病理特点相似，主要表现为慢性脱髓鞘过程，即有髓纤维呈脱髓鞘、薄髓鞘和髓鞘再生改变，同时伴有雪旺细胞增生，呈洋葱头样肥大，胶原纤维增生，胶原囊形成。间质血管改变比较明显，主要为内皮细胞增生，吞饮小泡增多（郭玉璞，1992）。尸检病理发现脊髓前角细胞和后根神经节细胞减少或消失，颈髓上段薄束内的有髓纤维数量也减少。

CMT 2 型的病理特点与前两型明显不同，主要表现为慢性轴突变性和有髓纤维数量减少，粗有髓纤维受累较重，偶见继发性节段性脱髓鞘，无串珠样髓球形成和吞噬细胞吞噬髓鞘等急性轴突坏变的特征。无髓纤维也表现为轴突变性和数量减少，偶见再生纤维。无神经肥大、胶原纤维增生和胶原囊形成。

CMT4 型的尸检病理发现周围神经从神经根到神经末梢呈弥漫性结节样肥厚，镜检可见神经轴突变性和脱髓鞘，雪旺细胞和胶原纤维增生形成洋葱头样结构，雪旺细胞内可见类晶体样包涵体。

三、临 床 表 现

CMT1 型为常染色体显性或隐性遗传，但以常染色体显性最为常见。约 60% 在 10 岁以前起病，男性较多见。国内郭玉璞报告 5 例经活检证实的 CMT1 型病例，10 岁以下仅一例，10 ~ 20 岁 2 例，20 ~ 30 岁 2 例。CMT1 型的首发症状为双下肢远端无力和萎缩，以伸肌为主，严重时肌萎缩可发展至大腿的下 1/3，呈倒置的酒瓶或鹤腿样。常伴有明显的足部畸形，如弓形足和爪型趾。约 2/3 的病人可在后期出现上肢远端肌无力和肌萎缩。50% 的患者有远端型的深浅感觉障碍。四肢腱反射多减弱或消失，踝反射受累明显，且较早出现。半数患者可触及肥大的尺神经或腓总神经。部分患者可有肢体的共济失调和震颤。电生理检查 1/3 的患者可见纤颤波和正锐波及动作电位时限延长，运动传导速度显著减慢，可低至 10 ~ 20m/s，感觉传导速度也减慢，以腓肠神经受累尤为突出。

Roussy - Lévy 综合征是 1926 年由 Roussy 和 Lévy 首先报道，其临床特点与 Friedreich 共济失调和 CMT 相似，婴儿期或出生后发病，首先累及下肢，表现为轻度远端无力，以后

逐渐影响上肢。感觉障碍以位置觉和震动觉损害较重，常伴明显的感觉性共济失调，而无小脑体征。四肢远端肌萎缩，高足弓，脊柱后侧凸畸形，腱反射消失。电生理检查示神经传导速度减慢。神经活检病理符合脱髓鞘周围神经病改变。本病呈良性发展，70岁仍可行走。长期以来多将Roussy－Lévy综合征归类于脊髓小脑变性疾病。近年来分子生物学研究显示，本病与CMT1型的基因缺陷完全相同，均位于17p11.2。结合电生理改变和周围神经活检病理特点，现已明确，Roussy－Lévy综合征应归类于脱髓鞘型CMT，即CMT1型。

CMT2型与CMT1型的遗传特征和临床表现十分相似，但常染色体显性遗传的CMT2型发病年龄较晚，平均为25岁。与CMT1型相比较，CMT2型的发病率低（约为CMT1型的1/3），感觉症状相对较轻，上肢很少受累，无周围神经粗大，弓形足少见，病情进展相对缓慢，且可有平台期。电生理检查示运动传导速度正常或仅有轻度减慢，多不低于38～40m/s。

CMT3型又称为Déjerine－Sottas综合征，其中还包括先天性髓鞘缺陷性神经病（congenital hypomyelination neuropathy）。此型临床少见，仅占全部CMT患者的1%左右。婴幼儿起病，患儿生长发育迟滞，双下肢远端无力、萎缩，后期逐渐累及上肢。四肢远端有手套袜子样的感觉障碍，部分患者足部有疼痛麻木。早期即可出现弓形足和脊柱侧弯等骨骼畸形。10岁前大多可触及肥大的表浅神经，尺神经、正中神经和腓总神经尤为明显。常有脑神经受累，表现为眼球震颤、耳聋和面瘫。因本体感觉缺失，几乎所有病例均有共济失调。

CMT4型又称遗传性共济失调性多发性神经炎或Refsum病。为常染色体显性遗传。婴儿型在婴儿后期至儿童前期起病，成人型10～30岁起病。周围神经损害的特点为四肢远端对称性运动感觉神经病，表现为远端肌无力和感觉障碍、腱反射减弱或消失。少数患者感觉症状可不明显。视觉受累表现为视力减退、夜盲、视网膜色素变性、视野缩小、瞳孔异常和白内障。多数患者有心肌损害，还可有神经性耳聋、嗅觉丧失、小脑性共济失调、骨骼畸形、皮肤角化或鱼鳞癣。婴儿型还可有抽搐和肌张力低下。脑脊液蛋白明显升高，一般在1～3g/L，糖和氯化物含量及细胞数正常。血清植烷酸水平也明显升高，脂肪酸升高10%～20%。血胆固醇、高密度脂蛋白和低密度脂蛋白中等程度减少。神经电生理检查示周围神经传导速度减慢。

四、诊断和鉴别诊断

遗传性运动感觉周围神经病的诊断主要依靠遗传家族史、临床特征、神经电生理检查和神经活检。在条件具备的情况下，分子遗传学分析也可以用于诊断。发生在儿童或青少年的慢性运动感觉神经病应考虑有本病的可能，对可疑的患者，应特别注意观察有无高足弓和足趾变形，有无神经异常粗大，询问家庭成员有无肢体远端的感觉异常，必要时应对全部家庭成员进行体格检查。血清植烷酸水平测定可为CMT4型的诊断提供重要依据。

本病主要应与慢性格林巴利综合征、远端型脊髓性肌萎缩和远端型肌病进行鉴别。

五、治疗和预后

CMT1～CMT3型无特殊治疗措施。自然病程多为缓慢进展，但不影响生命。因患者近端肌力受累较轻，故很少完全丧失行走能力。CMT4型可采用饮食疗法，限制植烷酸的摄

入，以减轻周围神经与小脑症状，阻止病情的进展。牛奶、牛脂、蛋类以及含叶绿素较多的蔬菜和水果含植烷酸较高，应限制入量。本病可因心脏损害引起急性心衰而导致猝死。

临床病例讨论

病历摘要 患者，男，31岁，医生。主诉：双足下垂，进行性加重并四肢远端无力25年。患者25年前（6岁）家人发现行走时足尖先着地，经常跌倒。当时查肝功能和血清肌酶均正常，肌电图也无异常发现，在北京某医院拟诊为肌营养不良，未给特殊治疗。此后足下垂进行性加重，于20年前（11岁）以"马蹄足、婴儿瘫后遗症"行跟腱延长术，效果好。术后两年再次出现足下垂，并感四肢无力，易疲劳，病情缓慢进行性加重，逐渐出现腰部力弱，下蹲后独自起立困难，上楼须扶楼梯扶手。双手动作轻微笨拙，不能完全伸直，双上肢轻度力弱，近来行走有踩棉花样感觉。无吞咽困难，无肌痛、肌肉跳动，无明显肢体麻木和疼痛，大小便正常。目前作为医生仍能正常上班，完成本职工作。

患者出生时足月顺产，运动发育正常。其父母和兄妹无类似病史。27岁结婚，生有一女，现6岁，下蹲后起立困难，无明显足下垂。

体格检查 消瘦体型，营养一般。脑神经和眼底检查未见异常。颈部和头面部诸肌肌力正常。四肢远端肌萎缩，双小腿尤为明显，双足下垂，踝关节背屈不能，跖屈力弱。膝关节伸肌肌力4~5级，屈肌肌力正常，大腿肌群轻度萎缩。髂腰肌肌力3~4级，下蹲后不能独自起立。双手及前臂轻度肌萎缩，腕关节背屈时手指不能伸直，呈轻度爪形手。腕关节和肘关节伸屈肌力均为4~5级。四肢腱反射消失。双足呈"马蹄足"畸形，有瘢痕疙瘩形成。双踝以下痛觉轻度减退，足趾位置觉、关节运动觉和音叉震动觉明显减退，双上肢浅感觉正常，音叉震动觉略减退。行走呈跨阈步态。

实验室检查 2001年7月血清CK 401 IU/L，CK－mb 192 IU/L，LDH 162 IU/L，AST 32 IU/L。肌电图：右胫骨前肌为干扰相。运动传导速度：右胫神经为45.7m/s，右腓神经40m/s，左胫神经47.8m/s，左腓总神经48m/s，波幅均减低。

腓肠神经活检病理 冰冻切片HE和MGT染色未见血管病变和炎细胞浸润。电镜包埋半薄切片甲苯胺兰染色可见粗有髓纤维数量明显减少（图25-29），电镜观察可见轴突萎缩、变性（图25-30），薄鞘纤维多见。

讨论 本例患者6岁起病，病程缓慢进展，以足下垂和四肢远端肌无力、肌萎缩为主要临床表现，同时伴有双下肢深感觉障碍。肌电图示运动神经传导速度轻度减慢，神经活检符合慢性轴突变性神经病的病理特点。有家族遗传史，其女儿6岁时也始出现类似症状和体征。综合上述临床和实验室特征，该患者基本符合CMT2型的诊断。典型的CMT2型起病相对较晚，而本例父女均6岁起病，发病年龄似乎与CMT2不符。但考虑到遗传性疾病发病年龄跨度较大，加之本病起病隐匿，发病年龄的判断还取决于家长对患儿运动发育的重视程度，因此，起病年龄不应作为CMT2诊断的必要条件，关键是确定临床表现、电生理和神经病理特征是否符合。对本例患者进一步做基因分析，可最终从分子水平明确诊断和疾病类型。该患者起病初期曾被误诊为肌营养不良和婴儿瘫后遗症可能与早期症状轻微、体征不明显有关。本例患者近端肌群也轻度受累，容易与脊髓性肌萎缩和肢带型肌营养不良混淆，神经电生理和腓肠神经活检有助于鉴别诊断。

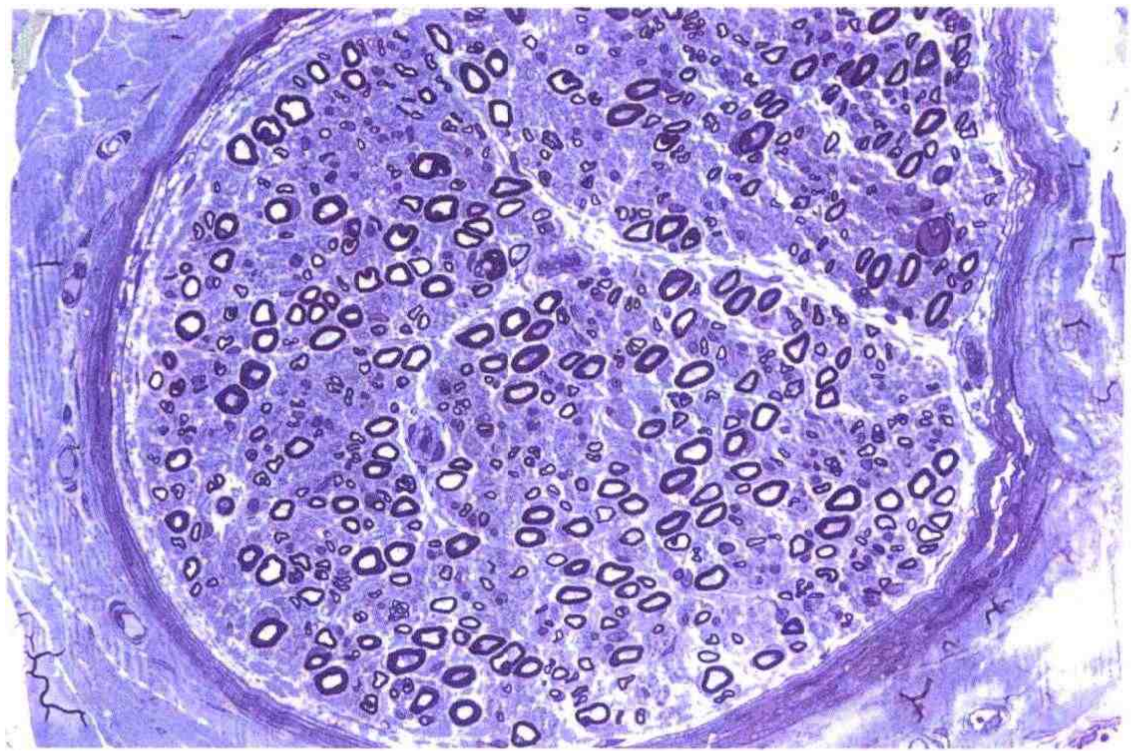


图 25-29 CMT2 型腓肠神经活检，示粗有髓纤维数量减少，薄鞘纤维增多。半薄切片，甲苯胺蓝染色 × 240

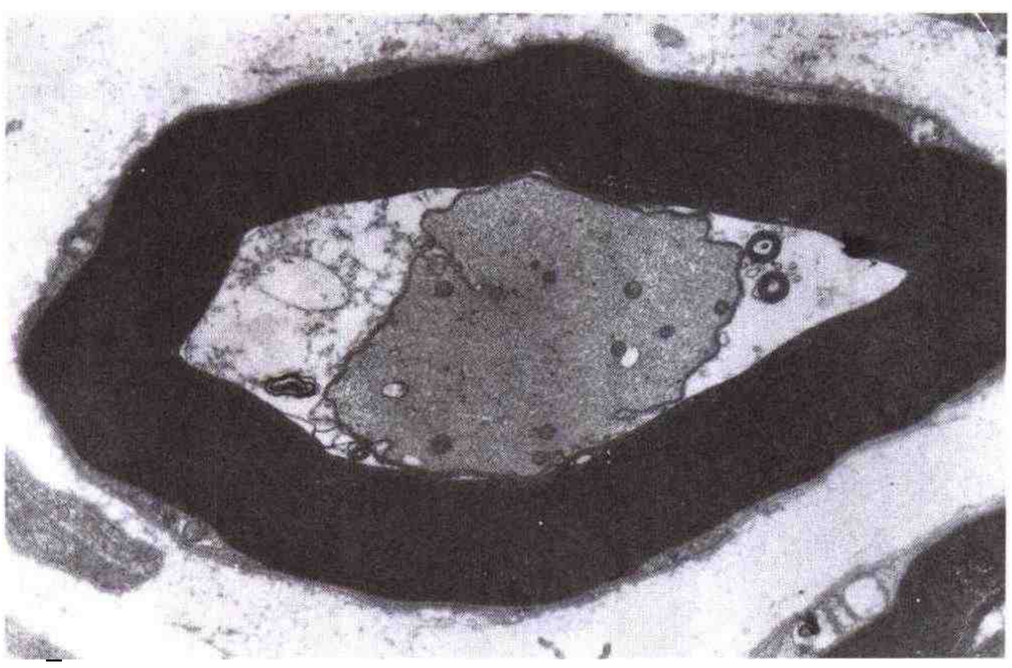


图 25-30 CMT2 型腓肠神经活检，示有髓纤维轴突萎缩变性 EM × 6 000

（焉传祝）

第十六节 遗传性压力易感性周围神经病

遗传性压力易感性周围神经病（hereditary neuropathy with liability to pressure palsies，HNPP）又称腊肠体样周围神经病（tomaculous neuropathy），家族性复发性多神经病（familial recurrent polyneuropathy）。1947 年由 Dejong 首先报告，其主要临床特征是在轻微的机械损害和压迫的情况下便可发生单神经麻痹，并可多次缓解复发。病理特征为髓鞘增厚形成腊肠体样结构。

一、病因和发病机制

本病为常染色体显性遗传，绝大多数家系有17p11.2区大片段基因缺失，该区域含有一个周围神经髓鞘蛋白22（PMP22）基因，在另一部分无片段缺失的家系中可检出该基因点突变。HNPP基因突变位点与CMT1型完全相同，但两者突变性质不同，HNPP为基因缺失，而CMT1为基因重复。PMP22为周围神经髓鞘蛋白的一种，占全部髓鞘蛋白的25%，分子量为18Kda，含有4个跨膜螺旋区和一个糖基化位置。除周围神经外，PMP22还存在于肠、肺、心等神经外组织。在完整的髓鞘，PMP22高度表达，而在受损神经的远端PMP22明显下降。PMP22的确切功能尚不清楚。HNPP神经异种移植研究发现，将HNPP患者的神经移植至免疫抑制的裸鼠后，髓鞘的形成和再生明显延迟，病理观察可见内层髓鞘展开，并与轴突分离，提示PMP22可能在内层髓鞘和轴突间起黏附分子的作用。此外PMP22还可能对雪旺细胞的分裂和凋亡起调节作用。

二、病　　理

本病突出的病理改变为周围神经髓鞘明显增厚，直径可达20～30μm，板层数目增至500层，形成类似腊肠样结构。25%的粗有髓纤维其轴突与外径比例下降约30%。神经纤维的密度和总数不变，有时可见薄髓鞘纤维。轴突和雪旺细胞多无明显异常。

三、临床表现

本病见于任何年龄，7～62岁均有病例报告，平均发病年龄为20岁，男女无差异。主要临床特征为反复发作的急性单神经病或多神经病，多在轻微牵拉、压迫或外伤后反复出现，持续数日或数周后可自行缓解，半数6个月内缓解，部分患者可残留一部分后遗症。发作次数越多，临床症状越重，1/3的病例可仅有一次发作。最常受累的神经依次为腓肠神经、尺神经、臂丛神经、桡神经和正中神经。临床表现为运动感觉性周围神经病，也可表现为单纯运动或感觉神经病，多为无痛性，反复发作者可有肌萎缩。PMP－22基因突变携带者可无临床症状或仅有腱反射减退或消失。神经电生理检查可见受累神经和未受累神经均有弥漫性神经传导速度减慢，远端运动潜伏期延长。

四、诊断和鉴别诊断

本病诊断主要依靠特征的临床表现，如牵拉、压迫后反复发作的单神经病或多神经病。神经电生理检查有广泛异常，神经活检发现较为特征的腊肠样结构和节段性脱髓鞘。家族史对临床诊断有非常重要的意义。对临床和电生理表现不典型的病例可采用基因诊断。

本病还需与下列疾病进行鉴别：

1.CMT1型　两者致病基因相同，电生理检查均有神经传导速度减慢，且CMT1的腓肠神经活检有时也可见到腊肠样结构，因此临床易混淆。CMT1患者弓型足、脊柱侧弯以及鹤腿样改变多见。

2.卡压性周围神经病　两者均有反复发作或以压迫、牵拉为诱因，但HNPP多有家族史和广泛的周围神经传导速度异常可资与卡压性周围神经病鉴别。

3. 遗传性神经痛性肌萎缩 两者均为常染色体显性遗传，病理检查均可见腊肠体样结构形成，但遗传性神经痛性肌萎缩无广泛的神经电生理异常，且无17p11.2位点突变可资两者鉴别。

4. 卟啉病、糖尿病和复发性格林巴利综合征均有缓解复发的临床特点，也应注意鉴别。

5. 有报告腊肠体样结构还可见于其他非特异性的运动感觉神经病，需根据临床特征进行鉴别。

五、治疗和预后

本病为自限性疾病，勿需特殊治疗，预后多良好，反复发作者可遗留运动功能障碍。应注意避免外伤、机械压迫和牵拉等诱发因素，预防发作。

（焉传祝）

第十七节 遗传性感觉神经病

遗传性感觉神经病主要累及各种感觉神经元或感觉纤维，导致痛觉缺失、针刺样疼痛、手足溃疡以及继发的骨髓炎、骨溶解症和蜂窝组织炎。主要包括成人致残性遗传性感觉神经病（mutilating hereditary sensory polyneuropathy in adult）、儿童致残性遗传性感觉神经病（mutilating hereditary sensory polyneuropathy in childhood）、先天性痛觉缺失（congenital insensitivity to pain）3个亚型。由于遗传性感觉神经病往往有严重的自主神经受累，因此上述3个亚型与家族性自主神经功能不全（famillial dysautonomia）又统称为遗传性感觉自主神经病（hereditary sensory and autonomic neuropathy）。

1. 成人致残性遗传性感觉神经病 本病主要累及下肢，尸解病理资料显示腰骶背根节小神经元细胞脱失，后根变细，脊髓后索和周围神经内的神经纤维数目减少。有髓和无髓纤维均受累，轴突变性和节段性脱髓鞘同时存在。电生理检查示感觉神经传导速度降低或引不出。本病为常染色体显性遗传，10～20岁起病，主要累及双足，开始为足底胼胝形成，之后出现水疱、溃疡、淋巴管炎和刺激性疼痛。远端痛温觉缺失，触压觉受累相对较轻，常伴有无汗或少汗。多数患者无任何疼痛，少数可出现双下肢或肩部针刺样疼痛。腱反射多消失或减低，肌力大致正常，少数患者可有腓骨肌和胫骨前肌无力，出现足下垂和跨阈步态、偶见轻微的弓型足。

2. 儿童致残性遗传性感觉神经病 本型的周围神经病理改变与成人型相同。临床特点为婴儿或儿童早期起病，学步延迟，常有弓型足和共济失调。足趾和手指末端溃疡反复感染形成甲沟炎和趾（或指）头炎。各种感觉均受累，触压觉较痛温觉明显，主要影响肢体远端，有时也可波及躯干。腱反射消失，肢体肌力多正常。

3. 先天性痛觉缺失（congenital insensitivity to pain） 十分罕见。本病为常染色体隐性遗传，基因缺陷定位于1q，靠近CMT1B型的基因位点，该基因编码神经生长因子受体蛋白。病理解剖发现，后根节小神经细胞缺失，三叉神经脊束萎缩。皮肤有汗腺，但无神经支配。本病的主要临床特点为全身性痛觉缺失、无汗和体位性低血压。体温可随环境温度变化波动。另有一种先天性痛觉淡漠（congenital indifference to pain）是指患者对针刺有辨

别能力，而且能够区别有害刺激和无害刺激，但对疼痛性刺激无反应，表现漠视，神经系统无器质性改变。

4. 家族性自主神经功能不全　又名 Riley－Day 病。好发于犹太族儿童，为常染色体隐性遗传。神经活检可见小有髓和无髓纤维均减少，后者可解释临床上出现的痛温觉缺失。尸检资料显示交感和副交感神经节细胞以及感觉神经节细胞数量减少。生化研究发现本病尿中高香草酸排泄量增加，香草扁桃酸排泄量减少。血清多巴胺羟化酶减少，该酶可将多巴胺转换成去甲肾上腺素。目前血清多巴胺羟化酶减少常作为本病诊断的一项重要的生化指标。本病患儿出生时即有吸吮困难、无明显诱因的高热和反复发生肺炎。查体可见明显的痛温觉障碍，而触压觉受累相对较轻，腱反射消失，运动障碍较轻。以后逐渐出现自主神经功能不全的临床表现，如瞳孔固定、眼泪少、角膜溃疡、出汗过多、一过性皮肤白斑、手足发凉、体位性低血压、体温异常波动、吞咽困难、食道和小肠扩张等。患儿还可有智力低下和精神发育迟滞。约 1/4 的患者在 20 岁左右死亡。

（焉传祝）

第十八节　卡压性周围神经病

卡压性周围神经病是指神经根、神经丛、神经干或末梢神经在通过骨骼、肌腱或其他坚韧的结缔组织形成的管道或间隙时受到挤压而导致的周围神经损害。神经卡压的部位主要在周围神经的解剖学固定点，如腕管、肘管、桡管、腓骨头下端、肋锁间隙、胸廓出口和跗管等。本病发病率较高，是颈肩腰腿痛的主要原因之一。本组疾病临床上常被误诊为神经官能性疾病或软组织病变，从而延误治疗。近年来通过对周围神经解剖的深入研究和对手术探查的经验总结，人们不仅提高了对卡压性周围神经病的认识，而且在治疗方面也取得了一定进展。卡压性周围神经病几乎可涉及到全身所有周围神经，本节重点介绍一些常见的周围神经卡压导致的临床综合征。

一、胸廓出口综合征

本综合征是由于肩胛带区的结构异常引起的一组神经血管卡压综合征，主要累及臂丛神经和锁骨下动脉，病因十分复杂，主要有以下几个方面的因素：

1. 骨性结构变异

（1）C_7 横突过长，长于 T_1 横突时可直接压迫下臂丛神经。

（2）第 1 肋抬高，肋锁间隙变小，间隙内的神经血管受压。

（3）锁骨的倾斜度异常或骨疣形成，影响肋锁间隙。

（4）颈肋存在时胸膜顶升高，锁骨下动脉位于颈肋之上，臂丛也与颈肋接触，肩部受压时，影响臂丛和锁骨下动脉。

2. 肌肉变异　后斜角肌的存在是胸廓出口综合征的最主要原因，颈肋或 C_7 横突过长可影响后斜角肌起止点的位置，使下臂丛神经在穿越斜角肌间隙时受到挤压（图 25-31）。

3. 血管变异　锁骨下动脉和腋静脉的变异以及动脉瘤可直接压迫臂丛神经。

4. 外伤　锁骨骨折时，周围软组织水肿，肋锁间隙狭窄，臂丛受压，折断的锁骨也可直接压迫臂丛神经。

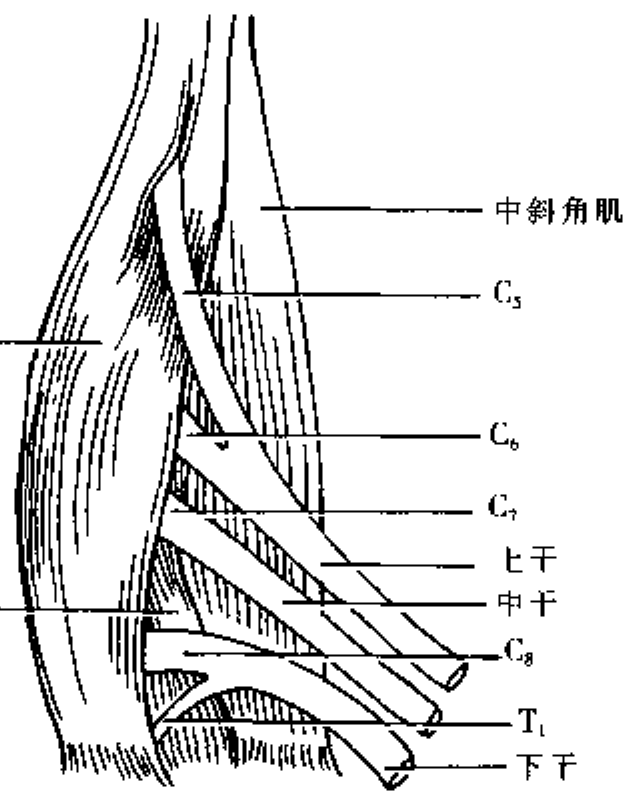


图 25-31 前、中、后斜角肌与臂丛神经的关系
上方：前斜角肌肌束或腱束挤压 C_5 神经根
下方：后斜角肌向上挤压 C_8、T_1 神经根或下干

胸廓出口综合征造成的臂丛神经损害可分为上干型和下干型。上干型表现为 $C_{5,6}$ 的神经根卡压症状，患者可有颈肩痛病史，诉肩部上举和屈肘无力。查体可见冈上肌、冈下肌和肱二头肌肌力减退、肌萎缩，前臂内侧和臂外侧痛觉减退，胸锁乳突肌后缘中点和肩胛骨内上角有压痛点，桡动脉波动消失。下干型为 C_8 和 T_1 神经根受累，多见于 20~40 岁的妇女，临床表现为患侧上肢酸痛、不适，无力相对较轻，查体可见手尺侧痛觉减退，大小鱼际肌萎缩。肩外展试验（Wright test）、斜角肌挤压试验（Adson test）、Roose 试验、肋锁挤压试验和锁骨上压迫试验均可阳性。

电生理检查早期多无特殊发现，晚期可发现锁骨部位尺神经传导速度减慢。血管造影可发现锁骨下动脉受压征象。颈和胸部 X 线检查可见颈椎和锁骨异常。

本病诊断主要根据病史、临床表现和特殊检查。另外还需与其他原因造成的臂丛损伤、颈椎病和血管疾病等进行鉴别。

本病治疗包括手术治疗和非手术治疗。早期胸出口综合征的患者应注意保持良好姿势，防止肩部下垂，避免重体力劳动。加强功能锻炼，将双手交叉放于胸前，略抬高双肩的位置，使斜角肌、斜方肌、肩胛带肌和肩胛一起运动，不仅可使臂丛神经处于放松的位置，还可防止肌萎缩。对颈部不适严重者可在压痛点处予以封闭。用醋酸曲安奈德 2ml + 0.5% 的布比卡因 2ml 封闭压痛点，每周 1 次，连续 4~6 次。神经营养药如维生素 B_1、B_{12} 也可缓解疼痛，有利于神经功能恢复。

二、腕管综合征

腕管是由腕横韧带及腕骨形成的一个骨性管道，管道内行走 4 根指浅屈肌腱、4 根指深屈肌腱、一根拇长屈肌腱及其滑膜和正中神经（图 25-32）。正中神经在腕管内受压而引

起的一系列症状群称为腕管综合征。

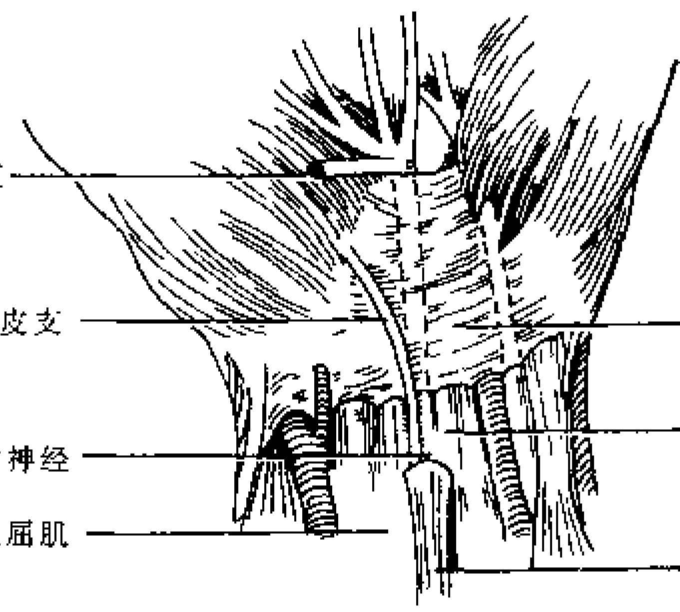


图 25-32 腕管的构成

腕管综合征的发生主要与以下因素有关：

1. 外伤因素 外伤造成的腕部骨折、腕骨脱位和骨赘形成。

2. 血管因素 局部出血形成血肿以及正中动脉栓塞。

3. 不良位置及反复活动 睡眠时腕关节屈曲位置时间过长和反复腕指关节屈伸动作可造成正中神经受压或摩擦损伤。

4. 风湿性疾病 如腕关节风湿性滑膜炎、滑膜水肿增厚、血管炎、风湿性肉芽肿和痛风。

5. 内分泌和体液失衡 妊娠、产痫、绝经、甲状腺功能低下、糖尿病、肾功能衰竭、肥胖和肢端肥大。

6. 感染性疾病 腕关节腱鞘结核。

7. 先天性因素 腕骨变异和腕横韧带肥厚造成的腕管狭窄，掌深肌、蚓状肌和指浅屈肌肌腹过长。

腕管综合征的主要病理机制为以上各种因素导致的腕管内压力增高，神经内膜水肿、神经滋养血管循环障碍，血流下降，神经缺血。同时神经受压后，轴突运输减慢，导致神经功能障碍。

本病多见于妊娠和绝经期妇女，也常见于类风湿关节炎和外伤。慢性起病，少数急性起病者见于外伤后反应，主要为腕管内组织急性水肿、出血引起。典型的腕管综合征表现为挠侧3个手指掌面麻木、针刺样或烧灼样疼痛，常向前臂肘后放射。患手垂于床边轻轻摇动，可使疼痛缓解。患肢上举时可出现麻木感加重。麻痛常在夜间加重，可有麻醒史。本病早期症状多为发作性，仅在夜间或特殊动作时出现感觉异常，至中晚期，症状为持续性，并出现大鱼际肌萎缩，拇指外展及其与示指的对合动作困难，表现为不能拿硬币或系纽扣。

肌肉电生理检查可见正中神经传导速度减慢或传导阻滞，腕部X线检查可发现腕部骨性结构异常。

本病诊断主要依靠临床表现和电生理检查，发现正中神经在腕管处的传导阻滞对诊断

具有十分重要的意义。

本病轻症患者可用夹板将腕关节固定在背屈位，并同时服用非甾体类解热镇痛药、神经营养药和改善循环药。也可用地塞米松或甲基强的松龙 + 1%利多卡因或0.5%布比卡因局部封闭，封闭后24小时可有症状加重，而后减轻，该方法对肌腱滑膜炎引起的腕管综合征疗效较好。保守治疗无效者可考虑手术治疗。上海华山医院手外科采用的手术指证为：大鱼际中度以上萎缩，感觉消失，病程2年以上，经1～2次保守治疗无效，肌电图示感觉潜伏期消失。本病预后多良好，经手术或保守治疗后多数可缓解疼痛，恢复从事原来的工作，但肌肉萎缩的恢复往往不能令人满意。

三、肘管综合征

肘管由尺侧弯曲肌肱骨头、尺骨鹰嘴头之间的纤维性筋膜组织（弓状韧带）和肱骨内上髁髁后沟围成的骨性纤维性鞘管。尺神经在肘管受压引起的一组症状群称为肘管综合征。任何破坏肘管结构或肘管内神经受摩擦损伤后均可导致肘管综合征（图25-33）。

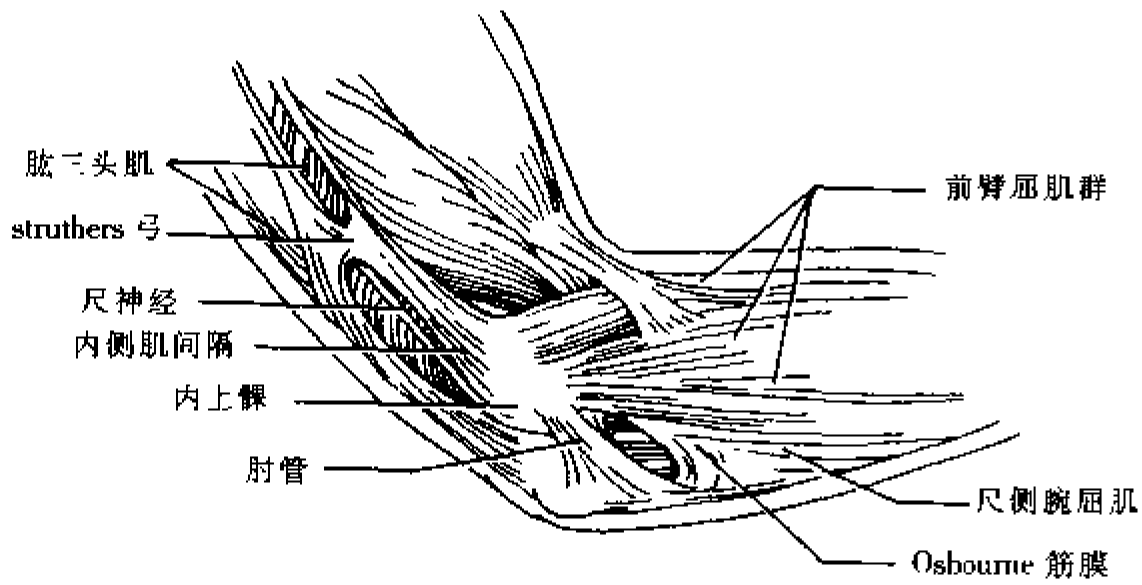


图25-33 肘管及其周围结构

1. 肘关节骨性结构病变 退行性关节炎、风湿性关节炎、滑膜或韧带肥厚、挛缩等均可使尺神经受压。

2. 尺神经滑脱 尺神经从神经沟内滑脱后，当肘关节伸展时，尺神经受牵拉或摩擦而造成损伤（图25-34）。

3. 外伤 肱骨内上髁骨折致肘管骨性结构破坏，损伤尺神经。儿童骨折导致骨骺发育异常以及肘关节脱位均可引起尺神经损伤。

4. 肿瘤内上髁肿瘤、脂肪瘤和腱鞘囊肿。

5. 由于职业习惯反复或长时间屈肘，如夜间睡姿不良或长时间麻醉时臂部位置不当，可导致尺神经向前滑脱或拉紧而造成损伤。

本病常见于中年男性，体力劳动者多见。急性起病见于外伤，慢性起病者早期症状轻微，出现间歇性环指、小指麻木和刺痛感，累及单侧或双侧，以后逐渐加重，肘内侧疼痛持续存在，并向两端放射，夜间常有痛醒或麻醒史，可有感觉减退或消失。手臂上举过头1分钟后，可出现小指和环指麻木。扣击肘部可引起小指麻木，称为Tinel征。手部运动功能也受累，表现为手精细运动笨拙，不灵活，抓不紧东西等，查体可见Wartenberg

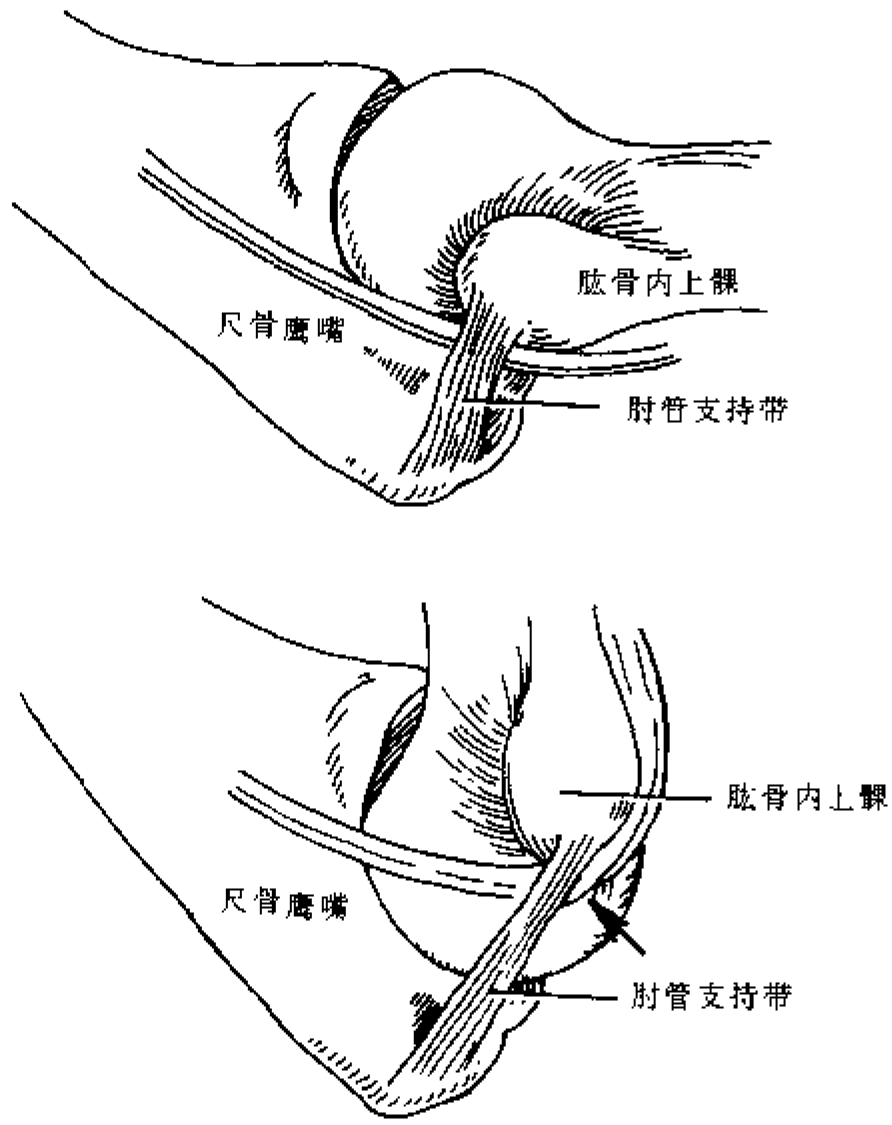


图 25-34　屈肘对尺神经的影响

征（小指不能外展）阳性。可有不同程度的肌萎缩，严重者呈爪型手。神经电生理检查显示尺神经感觉和运动传导速度减慢，中晚期患者尺神经支配的肌肉可见失神经电位。

根据临床表现和电生理检查，本病诊断不难。但需与胸出口综合征、颈椎病和尺神经腕部受压相鉴别。

本病治疗应首先消除病因，如纠正不良习惯和睡眠姿势。症状明显者可口服消炎止痛药。肘关节制动、限制屈肘 < 60°，持续 6 个月，绝大多数患者可获得较好疗效。手术治疗包括单纯肘管减压术、肱骨内上髁切除和尺神经前置术等方法。

四、桡管综合征

桡管并不是一个真正的管道，是指桡神经在分出感觉支和深支处，即自发出肱桡肌和桡侧腕长伸肌起直至旋后肌管这一段桡神经所行经的组织间隙（图 25-35）。也有学者将桡管和旋后肌管内桡神经及其分支骨间后神经卡压引起的综合征统称为桡管综合征或骨间后神经卡压综合征。

桡管综合征发生的主要解剖因素是桡侧伸腕短肌弓和旋后肌浅头近侧的 Frohse 弓。这两个腱性组织形成的纤维弓在握拳和前臂旋前、旋后运动中对桡神经形成的挤压是桡管综合征最常见的原因（图 25-36）。此外孟氏骨折时桡骨小头向前脱位、风湿等原因造成的桡侧伸腕短肌弓和 Frohse 弓的炎症、水肿、肥厚以及桡骨近端滑膜增厚、脂肪瘤、腱鞘囊

肿、血管瘤等均可压迫骨间后神经。

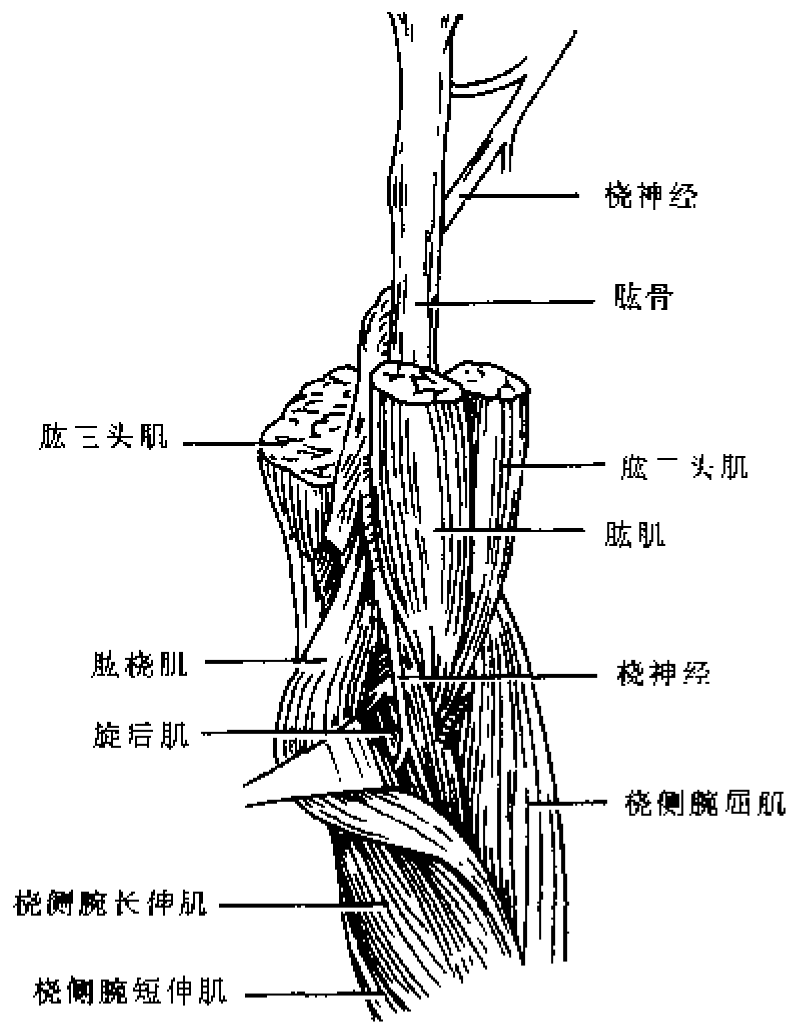


图 25-35 桡管的构成

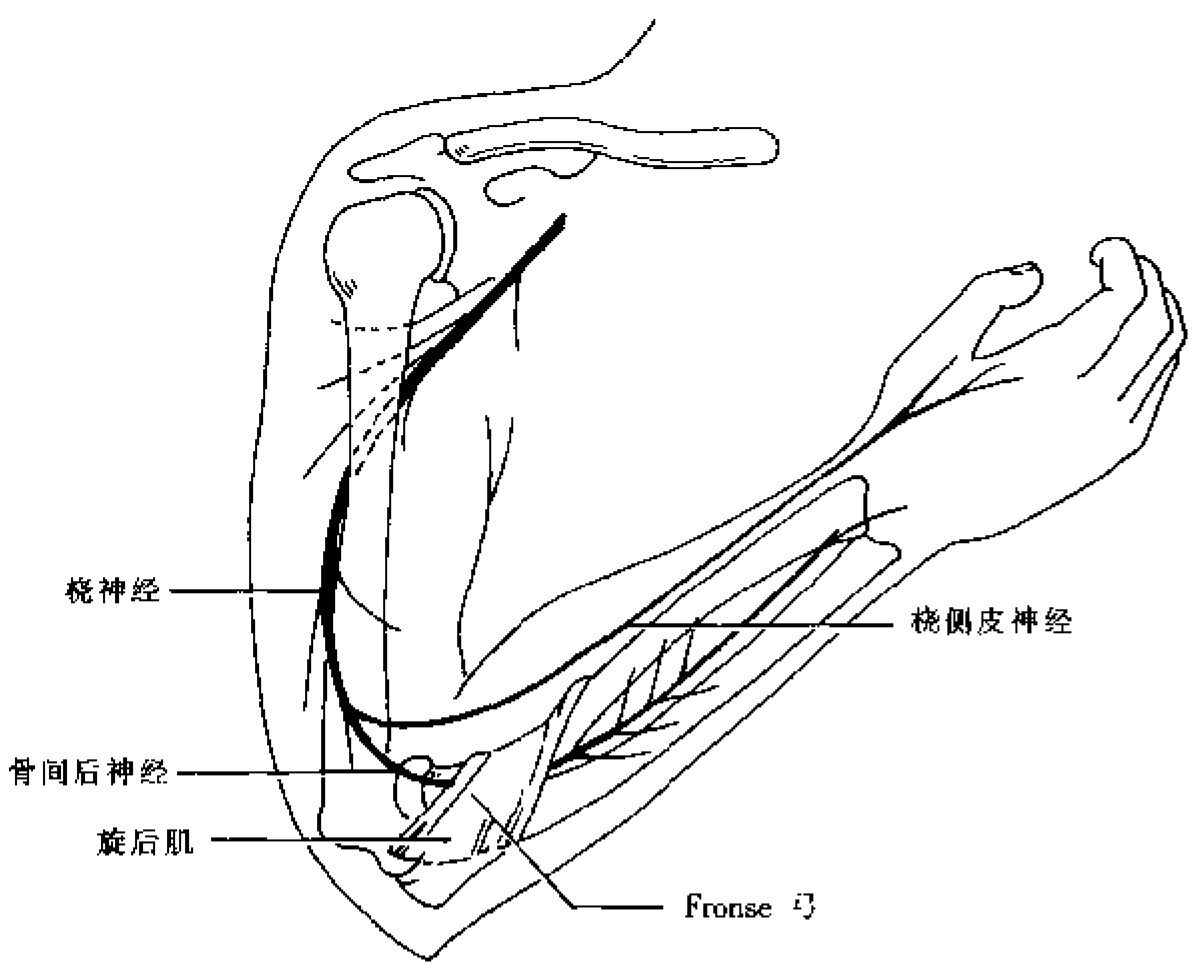


图 25-36 桡神经在 Fronse 弓处受压

本病中年男性多见，好发于手工业工人的优势侧手，早期表现为肘外侧疼痛，休息时或夜间加重，伸肘抗阻力旋后时可诱发疼痛，并放射至肩部和前臂下段。屈腕位时，像甩掉手上的沾水一样反复做旋转前臂动作，可使疼痛缓解。肱骨外上髁下方2～4cm处有压痛点。运动受累时表现为伸指、伸拇、拇指桡侧外展和前臂旋后无力，晚期可出现指下垂、拇下垂和前臂伸肌群萎缩。

本病诊断不难，但需与顽固性网球肘（肱骨外上髁炎）、上臂桡神经卡压和颈椎病鉴别。

本病治疗包括局部制动、理疗、甲基强的松龙或醋酸曲安萘德局封。严重的伸拇、伸指障碍或骨间后神经传导明显减慢而保守治疗无效时可考虑手术松解治疗。

五、梨状肌综合征

梨状肌位于臀部深层肌内，起于骶骨前外侧面，止于股骨大转子，该肌肉收缩可辅助下肢外旋。解剖学上梨状肌与坐骨神经具有毗邻关系，62%的坐骨神经总干经过梨状肌下缘穿出，35%坐骨神经的胫神经部分从梨状肌下缘穿出，而腓总神经部分则穿过梨状肌肌腹，另有3%为坐骨神经总干或一部分从出梨状肌上缘穿出，另一部分从肌腹穿出。梨状肌及其周围组织损伤、炎症、水肿以及瘢痕黏连压迫所致的坐骨神经痛，称为梨状肌综合征。

梨状肌综合征的病因主要有以下几个方面：

1. 梨状肌和坐骨神经解剖关系变异　梨状肌收缩时肌腹或肌腱本身可直接压迫坐骨神经而引起坐骨神经痛。

2. 梨状肌病变　包括梨状肌外伤、出血、劳损、寒湿刺激、$S_{1,2}$或骶丛神经受刺激引起的梨状肌痉挛等。

3. 骶髂关节或滑膜囊病变　可刺激梨状肌和坐骨神经，产生坐骨神经痛。

4. 盆腔疾病　子宫内膜异位、附件炎、盆腔肿瘤等均可累及梨状肌或坐骨神经。

本病多见于青壮年，男女比率为2:1。多数患者有外伤、劳累和受凉史。主要症状为臀中部疼痛，并向大腿后外侧和小腿外侧放射，咳嗽和解大便时疼痛加剧。部分患者可有间歇性跛行，蹲位休息后可缓解疼痛。查体可发现臀部肌肉萎缩，有压痛点，直腿抬高试验阳性，髋关节用力内旋疼痛加剧。X线检查可发现骶髂关节炎，盆腔CT可发现妇科炎症和肿瘤。本病需与腰椎间盘突出和椎管狭窄鉴别。

治疗应根据不同病因选择不同方法。轻症患者可给针灸、推拿，口服非甾体类解热镇痛药和神经营养药，也可用醋酸强的松龙或醋酸曲安萘德加利多卡因或布比卡因行痛点封闭。保守治疗无效者可手术探查，行坐骨神经松解术。

六、腓总神经卡压综合征

是指腓总神经在腓骨颈部受压而引起的一组症状群。腓总神经通过腘窝后，沿腓骨头后外侧下行，在腓骨头颈交界处开始与腓骨骨膜贴近，腓总神经在此区域极易受损（图25-37）。常见的原因有以下几方面：

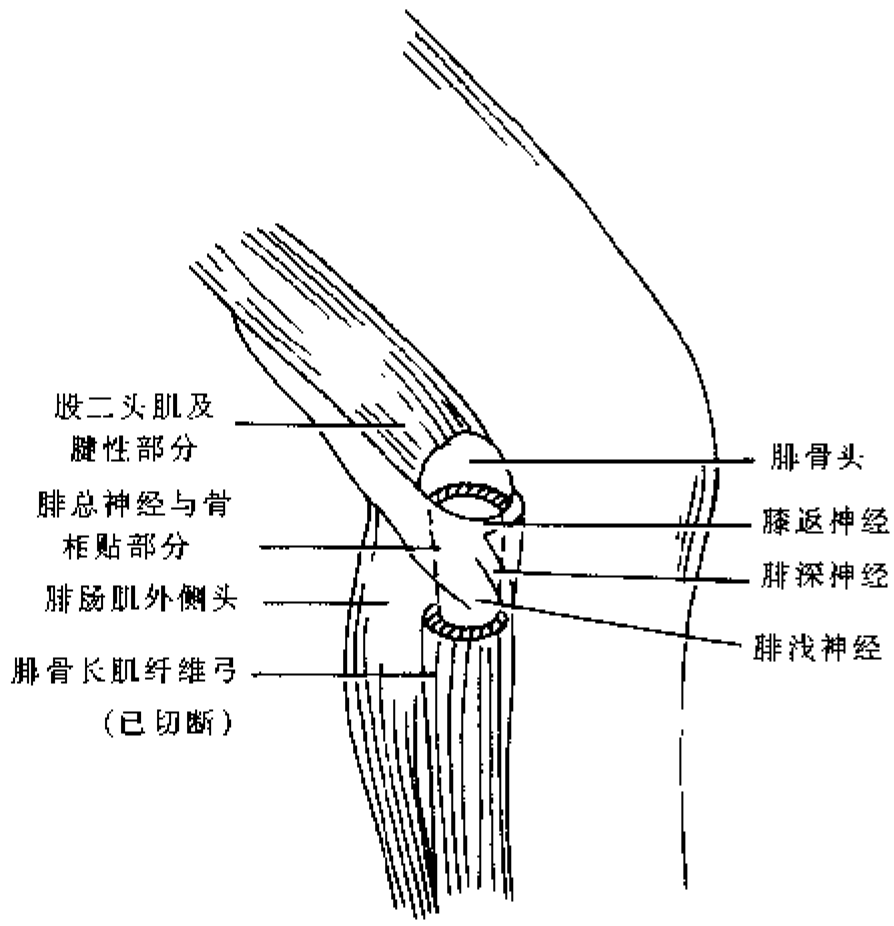


图 25-37 腓管及腓总神经的走行

1. 外伤 包括腓骨颈骨折、胫骨平台骨折、膝关节内侧脱位和胫腓关节紊乱、剧烈的踝关节内翻扭伤牵拉损害腓总神经。

2. 局部占位性病变 包括腓骨上端肿瘤、腓肠肌外侧头籽骨、股二头肌腱鞘囊肿外侧半月板囊肿和胫腓关节腱鞘囊肿。

3. 不良姿势和体位 长时间蹲位或盘腿而坐、膝关节急剧屈曲和反复屈膝造成腓总神经被腓骨长肌经常积压、摩擦。

本病一般起病缓慢，但也可骤然起病。主要表现为小腿前外侧麻木、小腿酸软无力，足下垂和行走呈跨阈步态。查体可见颈骨前肌、趾、拇长伸肌、腓骨长伸肌肌力减退，小腿外侧和足背皮肤痛温觉减退。

本病治疗应根据不同病因选择不同的治疗方案，外伤引起神经卡压可采用膝关节固定，也可用局部封闭和神经营养等保守治疗方法。保守治疗无效和占位病变者可行手术治疗。

七、跗管综合征

跗管是指由跟骨和内踝以及覆跨于两者之间的屈肌支持韧带（分裂韧带）围成的纤维骨性通道（图 25-38），其内走行的结构有胫骨后肌腱、趾长屈肌腱、拇长屈肌腱、胫神经及其分支、胫后动脉和伴行静脉。胫后神经在跗管内受压引起的一系列症状称为跗管综合征。

跗管综合征的病因主要包括：

1. 外伤 踝关节扭伤、跟骨或距骨骨折、韧带撕裂和瘢痕黏连。

2. 结缔组织病 类风湿关节炎、滑膜炎等。

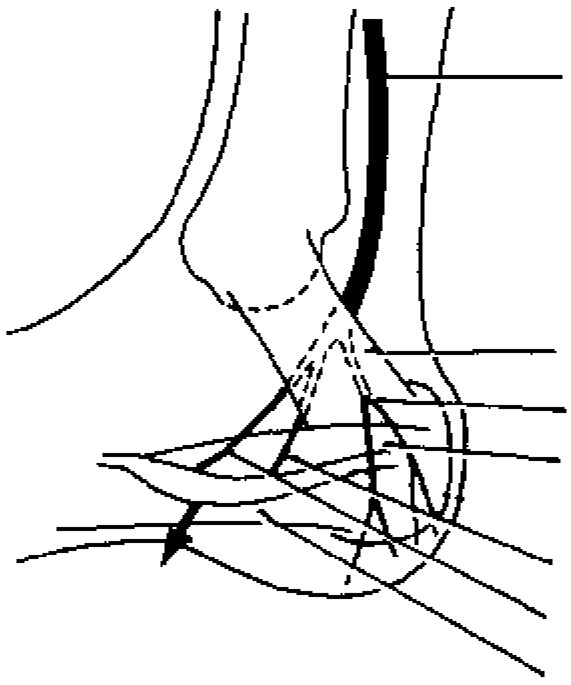


图 25-38　跗管的构成及胫神经走行

3. 占位病变　跗管内腱鞘囊肿、神经鞘膜瘤、脂肪瘤、骨疣及屈肌支持带肥厚。

4. 足部畸形　扁平足和足外翻。

5. 血管病变　胫后静脉曲张。

6. 踇展肌积压胫后神经分支（跖神经）（见图 25-38）。

本病临床主要表现为足底和内踝针刺样或灼烧样疼痛、麻木，并向足趾或腓肠肌放射，行走、站立可使疼痛加剧，抬高患肢可使之减轻。查体可见内踝后方有硬结或条索状肿块，压痛，足底痛温觉减退。扣击内踝后方可诱发足底麻痛，即 Tinel 征阳性。双小腿止血带加压至收缩压以上时可出现足底麻痛，为止血带试验阳性。自主神经受累时可有皮肤菲薄、发亮、少汗甚至溃疡。X 线检查可发现骨性结构异常，神经肌肉电生理检查可见神经传导速度减慢和足底肌肉失神经电位。

本病诊断的依据包括：①足底感觉减退或消失；②Tinel 征阳性；③内踝后方触及梭形肿块；④自主神经受累导致的皮肤营养障碍；⑤止血带试验阳性；⑥足底肌群萎缩；⑦胫神经传导速度减慢；⑧X 线检查发现骨折和骨赘形成。鉴别诊断包括血栓闭塞性脉管炎、雷诺氏病、坐骨神经痛和其他原因导致的单神经病。

本病保守治疗方法与其他卡压性周围神经损害相同。跗管内有占位性病变时应考虑手术治疗。

（焉传祝）

第十九节　其他周围神经病

一、肋间神经痛

肋间神经痛是指肋间神经支配区内的疼痛，常位于一个或几个肋间，多呈持续性烧灼样痛，呼吸、咳嗽和打喷嚏可诱发疼痛加剧。查体有时可见相应的肋间区皮肤痛觉过敏。

肋间神经痛的病因主要与邻近组织和器官的病变累及肋间神经有关，常见的原因有胸膜炎、肺炎、主动脉瘤；胸椎和肋骨的外伤、肿瘤、畸形；胸髓的空洞、炎症和肿瘤等。

水痘带状疱疹感染和感染后肋间神经痛常见于老年人、HIV患者、恶性肿瘤和化疗患者。其发病机制可能与潜伏于后根神经节的水痘带状疱疹病毒在机体免疫力低下的情况下再次激活有关。后根节内的病毒可沿肋间神经的有髓纤维传播到达相应的皮肤节段，主要分布于毛囊的峡部。水痘带状疱疹感染的皮肤反应常在肋间神经痛数日后出现，首先表现为皮肤红斑，随之出现小水泡，之后化脓并形成小的溃疡。Head和Campbell（1900）的尸检病理观察发现，皮损出现1～2周内后根节细胞严重破坏，后根神经髓鞘和轴突肿胀、崩解，继之有巨噬细胞浸润和纤维组织增生，后根进入脊髓的部位可见节段性单侧后角灰质炎。感染数月和数年后，可见后根节硬化，这可能是水痘带状疱疹病毒感染后神经痛的病理基础。近年应用电镜和免疫荧光抗体研究发现雪旺细胞、神经束膜和神经内膜细胞内均存在病毒。

肋间神经痛的治疗应首先消除病因，对剧烈疼痛的患者可给止痛药如非激素类解热镇痛药、吗啡制剂等，也可用神经阻滞疗法。水痘带状疱疹感染时可用利多卡因或辣椒素涂抹局部皮肤，早期应用抗病毒药阿昔洛韦可减轻病毒对神经的破坏，加速皮肤损害的愈合和减轻疹后神经痛，用药方法为1 000mg/d，分5次口服，也可用15mg/（kg·d），分3次静脉点滴。免疫功能缺陷并发的带状疱疹不主张口服阿昔洛韦。尽管强的松有导致病毒扩散的危险，但多数学者认为应用强的松可减轻急性期疼痛和感染后神经痛。

二、臂丛神经病

臂丛神经是支配上肢、肩部以及胸前和胸背的神经丛，由来自$C_{5\sim8}$和T_1脊神经前支纤维组成。如图25-39所示，脊髓神经前支先形成上（$C_{5,6}$）、中（C_7）、下（C_8，T_1）3个

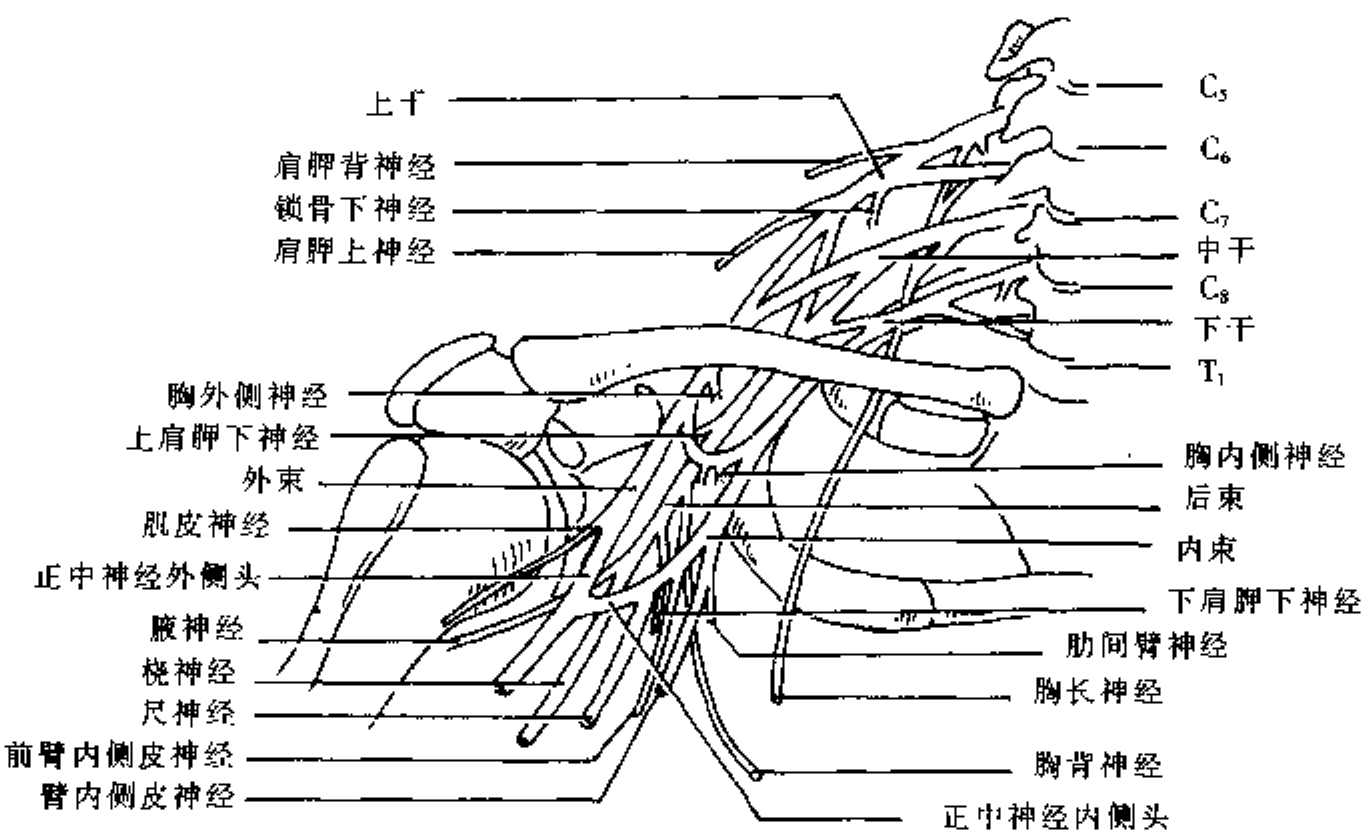


图25-39 臂丛神经的解剖

干，继之分为内、外、后（腋动脉后）3个束，由3个干和3个束发出的分支或终末支分别支配肩带肌和臂部诸肌，接受肩部、胸背部和上肢的感觉。臂丛神经分支的肌肉支配和功能见表25-7，感觉分布见图25-40、41。

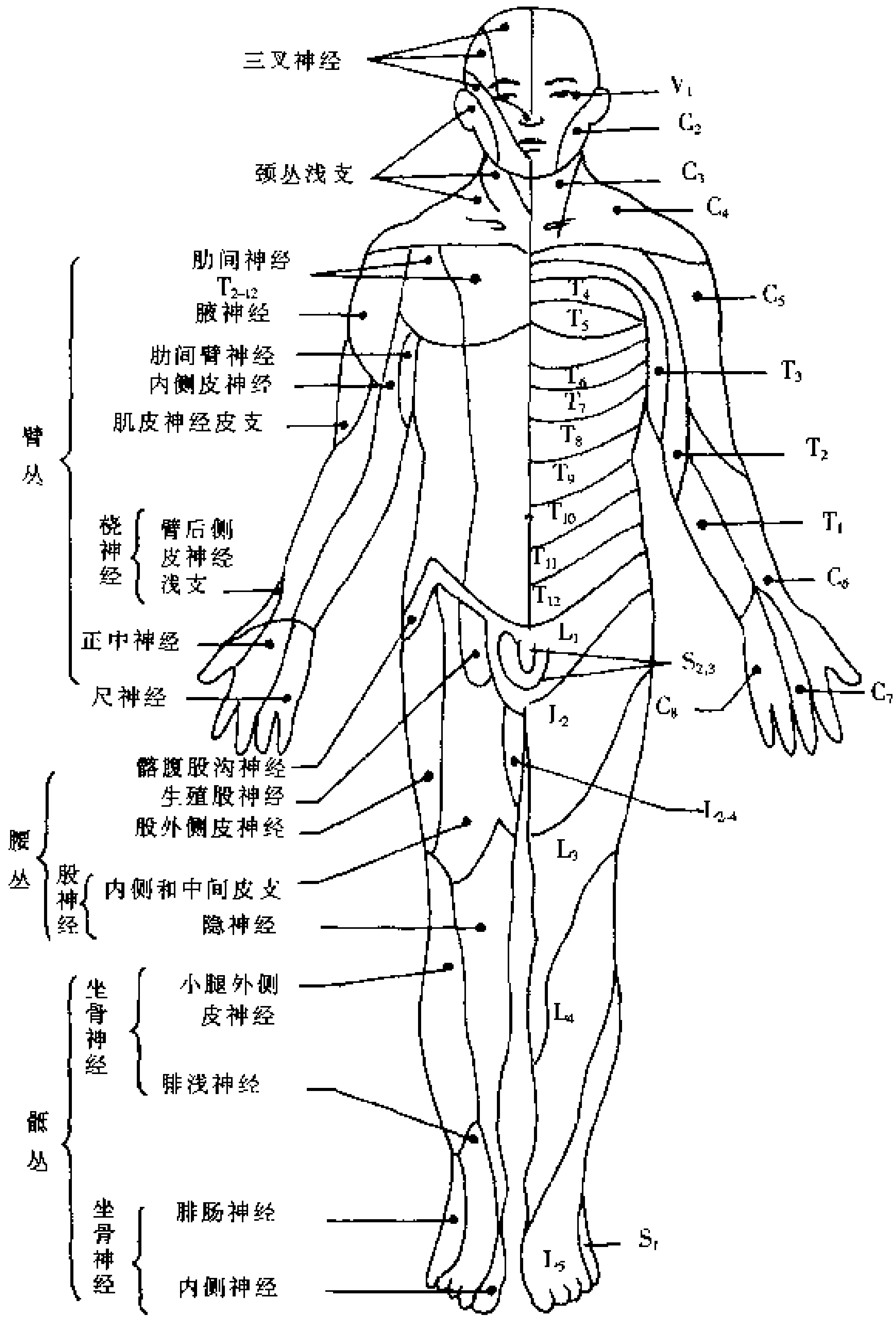


图25-40 臂丛和腰骶丛感觉分布示意图（前面）

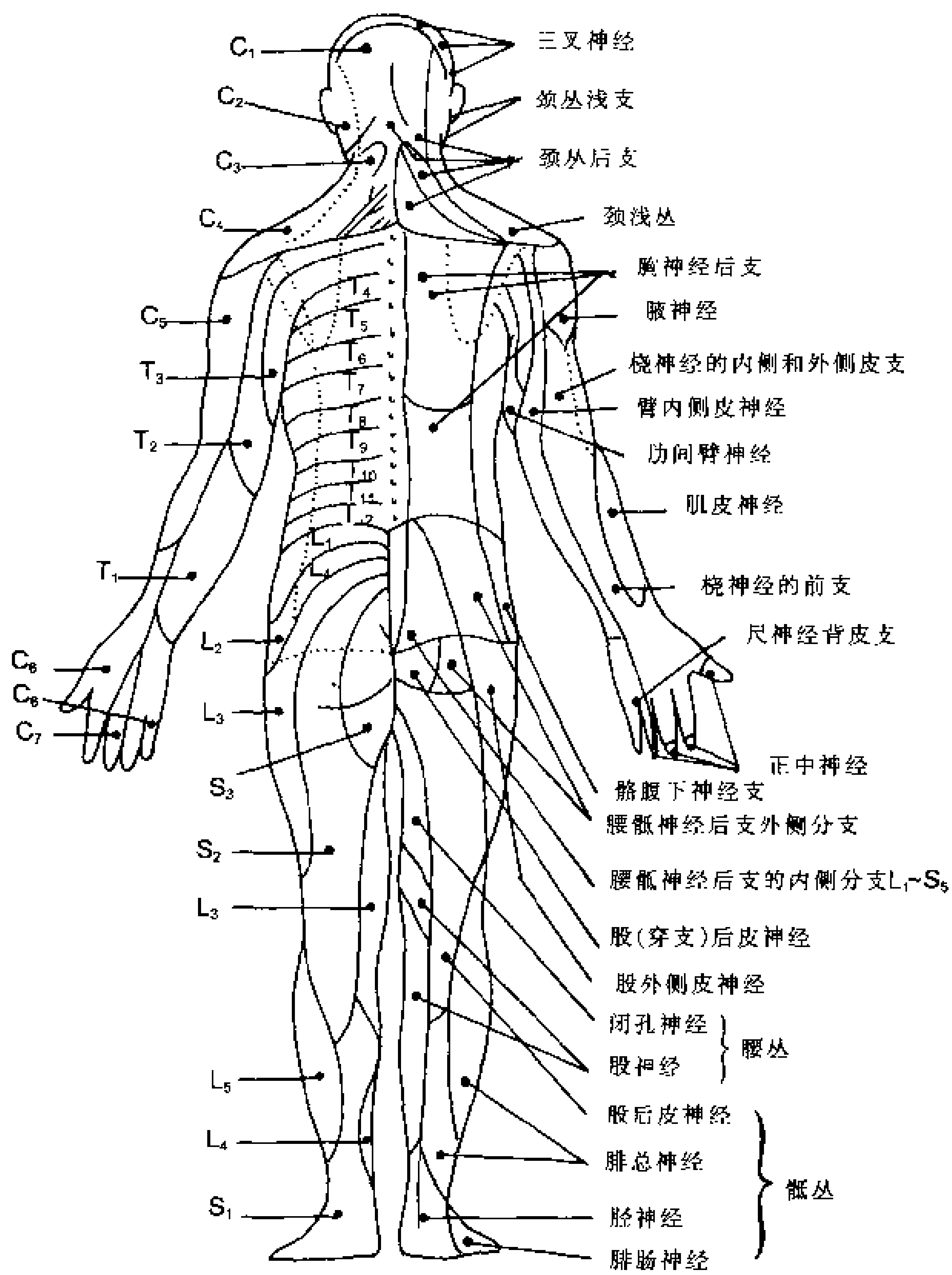


图 25-41 臂丛和腰骶丛分布示意图（背面）

（一）病因和发病机制

各种原因引起的臂丛神经损害统称为臂丛神经病，是一种最常见的神经丛病。臂丛神经病的病因复杂，主要包括以下几个方面：

1. 外伤　车祸和机械绞伤时上肢受暴力牵拉、撞击是外伤性臂丛神经病最常见的原因。

2. 胸出口综合征。

3. 物理损伤　如电击伤和放射性损伤。

4. 急性臂丛神经炎　也称神经痛性肌萎缩。常在流感后或使用青霉素等药物后呈急性或亚急性起病，可能与自身免疫有关。

5. 遗传因素　如家族性复发性臂丛神经病或遗传家族性臂丛神经病，部分患者神经

活检可见髓鞘肥厚，呈腊肠样改变，类似于遗传性压力易感性周围神经病。

6. 肿瘤 最常见为臂丛神经鞘瘤，其次为臂丛神经纤维瘤。

7. 围产期臂丛神经病 分娩过程中，胎儿肩部娩出困难时，用力牵拉胎儿头部，易造成臂丛神经损伤，多发生在大于4 000g的巨大婴儿。但有相当一部分体重小于4 000g，且无肩部娩出困难的新生儿也可发生臂丛神经损伤，表明可能存在产伤以外的其他原因。

8. 慢性臂丛神经病 是指一组原因未明的缓慢进展性特发性臂丛神经病。

（二）临床表现

臂丛神经病的主要临床表现包括肩带肌、上肢和胸背部诸肌的肌无力和肌萎缩，受累臂丛神经分支所对应的皮肤感觉区麻木、疼痛和感觉减退。根据受累部位和损害程度的不同，临床可有不同形式的症状组合，臂丛神经分支的肌肉支配和功能见表25-7。

表25-7 臂丛神经分支的肌肉支配和功能

臂丛分支	支配肌肉	脊髓节段	功 能
肩胛上神经	冈上肌	C_5	臂外展
	冈下肌	$C_{5,6}$	臂外旋
肩胛下神经	背阔肌、大圆肌	C_{5-8}	臂内旋
	肩胛下肌	C_{5-8}	臂内旋
肩胛背神经	肩胛提肌	C_5	肩胛上提
	菱形肌	$C_{4,5}$	肩胛内收、上提
胸外侧神经	胸大肌锁骨部	$C_{5,6}$	肩关节前屈45°，臂内收
胸内侧神经	胸大肌胸部	C_8 T_1	肩关节外展位臂内收
胸长神经	前锯肌	C_{5-7}	肩前推
胸背神经	背阔肌	C_7	臂内收内旋
肌皮神经	肱二头肌	$C_{5,6}$	前臂屈曲
	肱肌	$C_{6,7}$	前臂屈曲
腋神经	三角肌	$C_{5,6}$	臂外展
	小圆肌	C_5	臂外展
正中神经	前臂屈肌群	$C_{6,7}T_1$	屈指、屈腕
	掌长肌	$C_{7,8}T_1$	屈腕
	拇指对掌肌	$C_{6,7}$	拇指对掌
尺神经	骨间肌、拇收肌	C_8 T_1	拇、指内收，指中、远节伸直
	指深屈肌	C_8 T_1	小指、无名指远节屈曲腕
	尺侧腕屈肌	$C_{7,8}T_1$	尺侧弯曲
桡神经	肱三头肌、肘后肌	$C_{7,8}T_1$	前臂伸直
	拇长展肌	$C_{6,7}$	掌外展
	前臂伸肌群	$C_{6-8}T_1$	伸腕、伸指
	肱桡肌	$C_{5,6}$	前臂屈曲
	旋后肌	C_{5-7}	前臂旋后

上臂丛（臂丛上干）损害又称 Duchenne - Erb 麻痹。其临床特点为肩带肌和上肢近端肌群受累，表现为肩胛下肌、大圆肌、冈上肌、冈下肌、三角肌、胸大肌锁骨头、桡侧腕屈肌、旋前圆肌、肱桡肌和旋后肌无力、萎缩，肩关节外展、上举、屈肘和腕关节屈伸不能。感觉障碍不明显，有时上肢及手的桡侧面有感觉缺失。

下臂丛（臂丛下干）损害又称 Klumpke - Dejerine 麻痹。其临床特点为手的各项运动功能受累，尺侧腕屈肌、蚓状肌、大小鱼际肌和全部指屈肌麻痹，手肌萎缩明显，形成爪形手。手指和腕关节屈曲不能。指伸肌和肩肘关节的活动不受影响。

臂丛中干单独损伤少见，主要症状为上肢伸肌群无力。

全臂丛损害的临床特点为肩、肘、腕、手各关节运动瘫痪，肌肉萎缩，上肢腱反射全部消失。除肋间臂神经支配的臂内侧近腋部的部分感觉保留外，其余上肢感觉完全丧失。

（三）诊断和鉴别诊断

在非同一平面切割伤的情况下，任何 2 条以上臂丛神经分支同时受累均应考虑有臂丛神经病的可能。国内顾玉东强调了上肢 5 大神经受累对臂丛神经病诊断的重要性，提出有下列情况之一即应考虑臂丛神经损伤的存在：

1. 腋神经、肌皮神经、正中神经、尺神经和桡神经中任何 2 条神经的联合损伤。

2. 正中神经、尺神经和桡神经中任何一条合并肩关节或肘关节功能障碍。

3. 正中神经、尺神经和桡神经中的任何一条合并前臂内侧皮神经损伤。

本病还需与运动神经元病、脊髓空洞症、颈椎间盘突出、肘管综合征、桡管综合征和腕管综合征等上肢卡压性周围神经病相鉴别。

（四）治疗和预后

胸出口综合征和放射性臂丛神经病的治疗见相关章节。急性臂丛神经炎患者可口服强的松 40mg，qd，并辅以理疗。疼痛严重者可用卡马西平、曲吗多及抗抑郁药阿米替林或去甲替林。臂丛神经肿瘤原则上均应手术切除，最好同时行神经移植。围产期的臂丛神经损伤可自愈，但若 3 个月内肱二头肌肌力不开始恢复，应考虑手术松解，并行神经移植和功能重建。临床研究显示神经移植后约半数患者功能恢复接近正常，而对照组无明显改善。

三、腰骶神经丛病

腰骶神经丛由腰丛和骶丛组成（图 25-42），L_{2-4}神经根组成腰丛，其 2 个主要分支为股神经和闭孔神经，分别由腰大肌的外侧缘和内侧缘发出，股神经行走于腰大肌和髂肌槽内，其上有髂肌筋膜覆盖。闭孔神经发出后向下斜行通过腰大肌。骶丛由 $L_{4、5}$，S_{1-4}共同组成，位于盆腔后壁，梨状肌之前，其前方有髂血管、子宫、乙状结肠（左）和回肠末端（右）。骶丛的最大的分支为坐骨神经，在梨状肌下缘或上缘或穿过梨状肌出骨盆。

（一）病因和发病机制

腰骶神经丛病的病因复杂，主要有以下几方面：

1. 糖尿病近端肌萎缩　被认为是双侧腰骶神经丛受累所致，免疫机制在神经损伤中起重要作用。

2. 外伤　外伤造成的骨盆骨折、腰大肌或盆腔内血肿、髋关节脱臼、骨折等均可造成腰骶神经丛损伤。

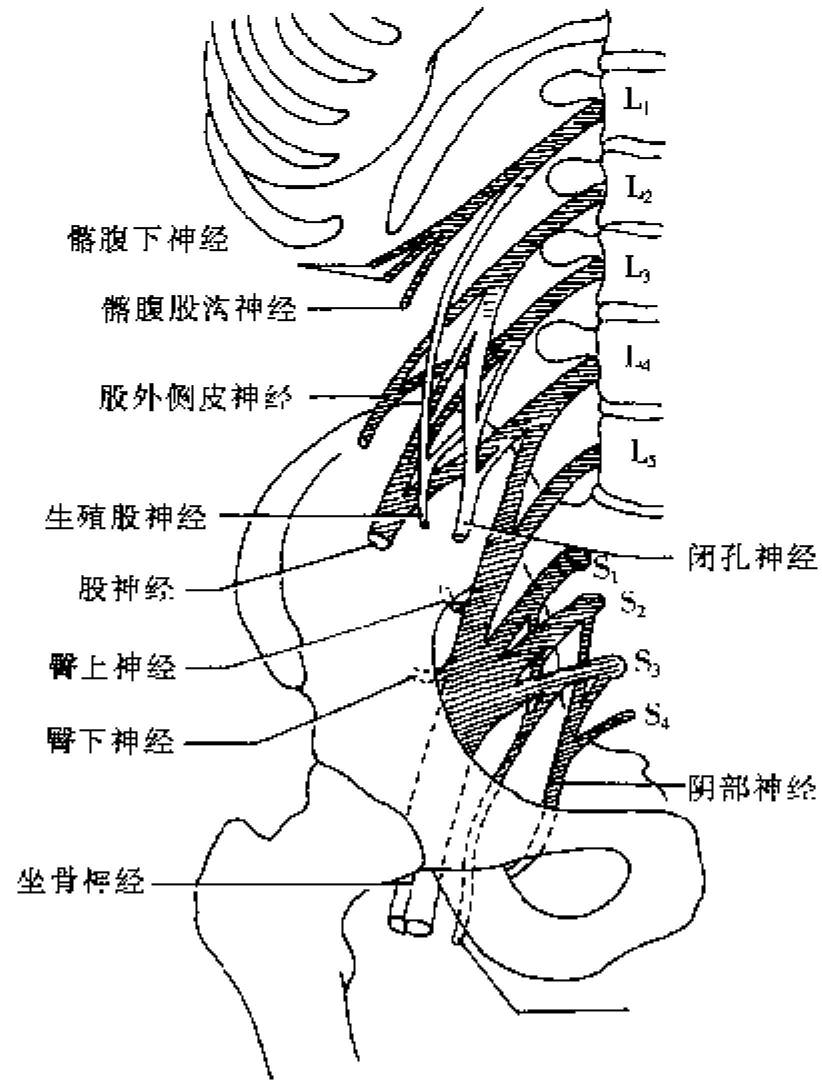


图 25-42　腰骶神经丛的解剖

3. 医源性　腹腔和盆腔内手术如子宫切除、肾脏移植、前列腺和膀胱手术等由于使用自限性牵张器，其锋利的叶片容易压迫腰骶丛神经，造成损伤。肾移植时由于供体肾动脉与受体的下腔动脉吻合，易造成动脉盗血现象，引起腰骶丛神经缺血。髋关节成形术时黏合剂被挤出骨盆外可压迫神经丛。

4. 出血性疾病　血液病或应用抗凝治疗的患者可并发腰大肌或髂腰肌血肿，直接侵犯腰骶神经丛。

5. 主动脉和盆腔动脉畸形　畸形血管破裂出血形成盆腔内血肿压迫腰骶神经丛。

6. 生产过程　初产妇或巨大胎儿的产妇由于产程过长，长时间的截石位使髋关节过度外展容易引起腰骶丛损伤。

7. 肿瘤　肿瘤腰骶神经丛比较常见，而且诊断比较困难，CT、MRI 和腰穿往往无异常发现。前列腺、直肠、膀胱和肾脏肿瘤可通过局部扩散侵犯腰骶神经丛及其周围的淋巴结。子宫后壁巨大纤维瘤以及子宫内膜异位可直接压迫腰骶丛。此外主动脉粥样硬化形成的动脉瘤也可累及神经丛。

8. 放射性　盆腔肿瘤放射可造成放射性腰骶丛神经病。

9. 感染　腰大肌结核性脓肿、腰椎骨髓炎、阑尾炎时，炎症可透过髂肌筋膜侵犯腰骶神经丛。有时水痘带状疱疹感染也可引起腰骶神经痛和相应皮节的疱疹。

10. 血管炎　系统性血管炎可累及腰骶丛造成血管炎周围神经病。

11. 特发性　与上肢的急性臂丛神经炎对应，下肢可有特发性腰骶丛神经炎，两者的病理机制可能均与自身免疫异常有关。

（二）临床表现

不同脊髓节段神经根受累的运动和感觉障碍见表 25-8 及图 25-40、41。腰骶神经根、丛及其主要分支（神经干）损伤时有各自的临床特点。

腰骶神经根受损时可有放射痛，弯腰、打喷嚏、咳嗽和屈颈时可使疼痛加重。直腿抬高试验阳性，腰椎活动受限，脊柱前突变直，局部叩痛，竖脊肌痉挛。单纯的神经根损害一般不影响自主神经功能。多神经根损害与神经丛损害很难鉴别。

神经丛损害时直腿抬高试验多阴性，脊髓内压增高时常不引起疼痛加重，运动和感觉受累往往超过一个神经根的支配区。上腰丛损害时髋屈曲和外展以及伸膝无力，感觉障碍分布在大腿前部和小腿。下丛损害时引起股后肌群、小腿和足部肌群无力，$S_{1,2}$节段感觉缺失。全部腰骶丛损害罕见，表现为整个下肢肌肉瘫痪、无力和萎缩，腱反射消失，从趾尖到肛门周围的感觉均减退或缺失。自主神经受累表现为下肢皮肤干燥、发热，常有小腿水肿。直肠检查可触及压痛点、肿块或肿大的前列腺。

神经干损害时主要表现为与该神经有关的运动和感觉功能受累。

股神经损害时，其运动神经纤维支配的髂腰肌、缝匠肌和股四头肌无力，表现为伸膝和屈髋无力（表 25－8），大腿外展不受累（由闭孔神经支配），此点可与 L_3 神经根损害鉴别。大腿和小腿前内侧的股神经感觉分布区内有感觉障碍（见图 25-40）。

闭孔神经损害表现为大腿外旋、屈曲困难，内收肌群因与坐骨神经共同支配，因而表现为不完全瘫痪。

股外侧皮神经神经损害主要见于中年男性，过度肥胖和不合身的衣着是诱发因素。临床表现为长时间站立和行走后出现大腿外侧下 2/3 区皮肤麻木和刺痛，局部检查有感觉减退和感觉过敏。

坐骨神经损害的临床表现见梨状肌综合征一节。

表 25-8　腰骶丛的神经分支的肌肉支配和功能

神经丛	周围神经	支配肌肉	脊髓节段	功能
腰丛	股神经	髂腰肌	$T_{12}-L_4$	髋关节屈曲
		股四头肌	L_{2-4}	小腿伸直
	闭孔神经	内收肌群	L_{2-4}	大腿内收
	臀上神经	臀中、小肌	$L_{4,5}S_1$	大腿外展、内旋
		梨状肌	S_{1-2}	大腿外旋
	臀下神经	臀大肌	$L_{4,5}S_1$	大腿外展、伸髋
骶丛	坐骨神经	股二头肌	L_4-S_2	小腿屈曲
		半腱、半膜肌	L_4-S_1	小腿屈曲
	腓深神经	胫骨前肌	$L_{4,5}$	足背屈、内翻
		𧿹、趾长伸肌	$L_{4,5}S_1$	足背屈、𧿹趾伸直
	胫神经	腓肠肌	$L_5S_{1,2}$	足跖屈、外翻
		趾长短屈肌	$L_5S_{1,2}$	屈跖屈趾
	腓浅神经	腓骨长肌、短肌	L_5S_1	足跖屈、外翻
	阴部神经	会阴肌及括约肌	S_{2-4}	盆底自主控制

三、诊断和鉴别诊断

腰骶神经根、神经丛和神经干损害的鉴别诊断主要依靠临床表现，由于彼此在空间上是一种延续关系，有时鉴别比较困难，如骶丛下部、坐骨神经和腓总神经的损害可引起相同的运动功能障碍。神经电生理检查可能对定位诊断有帮助。腰骶椎和盆腔 CT、MRI 可为寻找病因提供依据。

四、治　疗

根据病因不同可选择不同的治疗方法。疼痛严重时可使用卡马西平或其他镇痛剂，同时应加强神经营养治疗和功能康复训练。股外侧皮神经炎可应用局部封闭。方法为于髂前上棘下 10cm 处局部注射利多卡因或氢化可的松。

（焉传祝）

第二十节　不安腿综合征

不安腿综合征（restless leg's syndrome RLS）是指阵发性双下肢深部难以忍受的不适感，患者不能保持安静，强迫活动后才能暂时缓解的一种综合征。国外报道发病率 5%～15%。大多数为特发性，其中约 1/4～1/2 有家族史，多呈常染色体显性遗传。RLS 的确切病因还不十分明确，目前认为中枢神经系统黑质纹状体通路多巴胺功能低下是重要致病因素（石福铭，1999），故本病常作为帕金森病的首发症状。近期研究发现，本病 CSF 中铁蛋白及转铁蛋白均降低，颅脑 MRI 示黑质、壳核中铁含量下降（Allen　2001），且 RLS 常继发于缺铁性贫血、妊娠、叶酸和维生素 B_{12} 缺乏，认为铁缺乏所致多巴胺合成减少及 D_2 受体功能低下与 RLS 有一定关系。周围神经受损是另一重要病因，已证实部分患者感觉及运动传导速度有异常、神经活检有轻度轴突萎缩，且本病常发生于腰骶神经根及其他周围神经病。另某些交感神经功能异常或全身性疾病如尿毒症、糖尿病、癌症、风湿性关节炎、甲状腺功能低下等可并发本病，推测与继发性血管病变致局部代谢产物堆积，引起缺血缺氧有关，腿部活动使血循环改善，故症状缓解。

任何年龄均可发病，40%在 20 岁之前出现症状，老年起病者多有继发因素，性别无差异。主要表现为发作性膝、踝关节间的小腿深部难以忍受的非疼痛性不适感，可呈虫爬样、针刺样，多数难以描述，常为双侧对称性，少数累及大腿、脚部或上肢，安静休息或卧床时诱发，轻者持续数秒至数分钟，做几下踢腿动作、活动关节或轻捶小腿即缓解。重者需下地走动或蹬车后尚能缓解，强迫性安静休息使症状更加严重，常伴入睡困难，易惊醒，醒后下肢便难以保持同一位置，患者烦躁不安，走动后常述下肢沉重无力感。本病病程进展缓慢，症状时好时坏，可持续数十年。神经系统查体多无阳性体征，继发性者出现与基础疾病相一致的阳性改变。

本病诊断主要依靠病史，1995 年国际不安腿综合征研究委员会（IRLSSG）制定出四条诊断标准（石巧云，2000）：①因感觉异常、感觉减退不由自主地活动患肢；②运动不宁；③休息时发病或加重，活动后缓解；④夜间入睡后症状加重。本病应与腿部痉挛性疾病、纤维性肌痛及抗精神病药物引起的静坐不能相鉴别。

寻找病因是指导治疗的关键。继发性者首先应祛除病因。已证实多巴制剂有确切疗效，常首选帕金宁（sinemet）25/100 1/2～1 片，睡前服用，或应用多巴胺激动剂如甲磺酸（pergolide）。另外，改善循环药物如烟酸、β-受体阻滞剂如心得安、肌肉松弛剂氯苯氨丁酸（baclofen）、阿片类制剂、卡马西平及安定类制剂均有一定疗效。此外，患者应慎用咖啡类饮料、戒烟酒。

临床病例讨论

病历摘要 男，60 岁，农民。1 月前出现阵发性双下肢酸胀麻木、难以忍受的不适感，发作时不能静坐或平卧，烦躁不安，每次需下地跑动尚能缓解，晚上发作频繁，严重时不能入睡，有时伴下肢抽动感，无大小便障碍。外院按“神经衰弱、颈椎病”等治疗无好转。查体：颅神经正常。四肢肌力 V^0，肌张力正常，双上肢腱反射＋＋，双下肢腱反射＋，双侧 Hoffmann（＋），双侧 Babinski（－），双侧 Chaddock（－），T_4 以下痛温觉减退，深感觉正常。胸腰椎无叩击痛。颈椎 CT 示：$C_{3,4}$、$C_{4,5}$椎间盘突出。

治疗经过 入院后行腰穿检查示椎管不完全梗阻，CSF 蛋白定量稍高，细胞数正常。胸椎 MRI 示：T_3 椎体下缘水平黄韧带肥厚，脊髓受压。转入骨外科行胸脊髓减压术，术中见黄韧带明显肥厚，严重压迫硬膜囊，将黄韧带切除，胸髓减压。术后 5 天症状即完全缓解。

讨论 本例临床表现符合国际 RLS 研究委员会提出的诊断标准。患者为老年起病，家族中无类似病史，且对多巴类制剂不敏感。另据查体发现 T_4 以下传导束性感觉障碍、且感觉异常起自下肢远端、腰穿示椎管不完全梗阻、无大小便障碍，故继发性 RLS 可能性较大，病灶定位在 T_4 脊髓节段外侧。推测可能为髓外病变刺激脊髓的感觉传导纤维，导致感觉异常发作。由于传导下肢感觉的纤维位居脊髓丘脑束外侧，故下肢首先受累。此外，髓外病变致神经根受损可能是引起该患者 RLS 发作的另一重要原因。为明确病变性质，行胸髓 MRI，结果发现黄韧带肥厚导致脊髓受压，行局部减压术后，病因祛除，症状缓解。

脊髓疾病致 RLS，近年国外已有报道，多数认为与感觉传入通路受损有关。由于 RLS 发病机制较复杂，故应仔细询问病史，特别对于急性或亚急性起病的老年患者，更应予以详细的全身系统性查体及神经系统检查，尽快发现病因，对症处理。

（孙　琳）

参考文献

1. 李大年，吴金玲，张庆林，等．急性多发性神经根神经炎的临床病理（附三例报告）．山东医学院学报，1985，23:48
2. 李大年，韩丹春．皮质激素治疗急性多发性神经根神经炎．中华神经精神科杂志，1982，15:72
3. 雄鹰，李一，林世和．格林巴利综合征患者血浆肿瘤坏死因子－a 和白介素－2 的检测及意义．中国神经免疫和神经病学杂志，2000，7:69
4. 王维治，刘芳．炎症性脱髓鞘性神经病的现代治疗．世界医学杂志，2000，4:1
5. 郭玉璞，李延峰，高淑芳，等．亚急性炎性脱髓鞘性多发神经根神经病的临床和病理．中华神经科杂志，1997，30:27
6. 李春岩，刘瑞春、王桂荣等．空肠弯曲菌与急性运动性轴突型格林－巴利综合征．中华神经科杂志，

1996，29:230

7. 郭玉璞，李延峰，高淑芳，等．亚急性炎性脱髓鞘性多发神经根神经病．中华神经科杂志，1997，30:27
8. 赵节绪，林世和，江新梅．慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经根神经病一例报告．中华神经科杂志，1997，30:188
9. 吕东海，李树林，杨彬，等．慢性炎性脱髓鞘多发性神经根神经病一例报告．中国神经免疫学和神经病学杂志，1999，6:6
10. 邵蓓．我国 Crow－Fucase 综合征的临床特点（附国内 29 例临床综合分析）．中国实用内科学杂志，1994，14（12）:725
11. 陈小飞，孙斌．国内 POEMS 综合征 50 例临床分析．综合临床医学，1995，11（6）:291
12. 袁锦楣．临床神经免疫学．北京：北京科技出版社，1992.107～114
13. 冯佶．多灶性运动神经病．国外医学神经病学神经外科学分册，1997，24（6）:292
14. 王立军，康德宣，张辉，等．多灶性运动神经病的初步研究．中风与神经疾病杂志，1998，15（1）:14
15. 郭玉璞．类风湿关节炎与周围神经病：附 6 例临床特点及腓肠神经活检所见．中华内科杂志，1986，11:673
16. 郭玉璞．结节性多动脉炎合并周围神经病：附 21 例临床和腓肠神经活检病理观察．中华神经精神科杂志，1988，21（2）:97
17. 李柯娃，谢光洁，肖波．腓肠神经活检诊断结节性多动脉性周围神经病．湖南医科大学学报，1992，17（4）:382
18. 于贤成．周围神经疾病．济南：山东科学技术出版社，1988.167～169
19. 郭玉璞，何毅，王建明，等．麻风性周围神经病——11 例临床分析和 2 例神经超微结构研究．中华内科学杂志，1989，28（9）:545
20. 蒋娟．麻风周围神经损害及其处理．国外医学·皮肤性病学分册，1990，22（1）:10
21. 沈忠英，杨光华，王宝美．传染病．见：武忠弼主编．病理学．第四版．北京：人民卫生出版社，1996.499～502
22. 郭玉璞．糖尿病周围神经病－附 202 例临床分析．中华神经精神科杂志，1982，15:220
23. 郭玉璞，王建明，何毅，等．糖尿病周围神经病临床病理观察．中华病理杂志，1991，20（4）:292
24. 郭玉璞．糖尿病周围神经病的预防和治疗．临床神经病学杂志，1994，7（6）:325
25. 王真真．糖尿病周围神经病研究进展．卒中与神经疾病，1999，6:（Suppl）54
26. 王思明，王树海．糖尿病周围神经病变的中医药治疗进展．山东中医药大学学报，1999，23（6）:467
27. 汪仁斌，刘兴洲，郭玉璞，等．神经根磁刺激 H 反射对糖尿病神经根病的诊断作用．中华医学杂志，1998，78（7）:501
28. 蒋雨平．临床神经疾病学．上海：上海医科大学出版社，1999:470～478
29. 刘欣．糖尿病神经病变发生机制研究的若干进展．国外医学神经病学神经外科学分册，2001，28（3）:201
30. 白永权（主译）．西塞尔内科学．下卷．西安：世界图书出版公司，2000.836～843
31. 马惠姿，刘君，刘茅茅．血卟啉病的神经系统表现分析．脑与神经疾病杂志，1998，6（3）:148
32. 鲁洁波，黄金祥，丁茂柏．轴浆运输与中毒性周围神经病．国外医学卫生学分册，1996，23（5）:257
33. 何凤生．工业毒物引起的中毒性周围神经病．实用内科学杂志，1991，11（6）:289
34. 陈绍斌．职业中毒性周围神经病．安徽医药，1993，14（3）:61
35. 胡传来，张寿林，丁茂柏．职业性铅接触与周围神经病．国外医学卫生学分册，1991，（2）:80
36. 高宝熙．有机磷迟发性神经病研究进展．外医学卫生学分册，1991，（2）:83

37. 石颖．刘波．砷中毒周围神经病误诊10例分析．中国公共卫生，2000，16（3）：280
38. 邝丽卿，侯蓉，吴学霖．汞中毒致周围神经病2例．中华劳动卫生和职业病杂志，1997，15（5）：312
39. 徐越．药物中毒性周围神经病．实用内科学杂志，1991，11（6）：287
40. 张丽姗，陆明华，黄膺，等．线粒体DNA突变与氨基甙类抗菌素致聋的关系．中华医学遗传学杂志，1999，16（3）：138
41. 俞敏萱，吴逊．长期服用苯妥英钠所致周围神经病．脑电图与神经精神疾病杂志，1987，3:42
42. 李延峰，郭玉璞．淀粉样周围神经病．国外医学神经病神经外科学分册，1995，22（3）：116
43. 高惠珍，吴丽娟．类淀粉变性多神经病．中风与神经疾病杂志，2000，17（1）：37
44. 郭玉璞，何毅，王建明，等．遗传运动感觉周围神经病．中华神经精神科杂志，1992，25:261
45. 梁秀龄．遗传性周围神经病．实用内科学杂志，1991，11:290
46. 黄克维，吴丽娟．临床神经病理学．北京：人民军医出版社，1999.240～241
47. 陈琳，郭玉璞，黄一宁．腊肠体样周围神经病的临床和病理．中华神经科杂志，1997，30（3）：142
48. 陈嵘，梁秀龄．压力易感性神经病．国外医学神经病学神经外科学分册，1997，24（4）：169.
49. 陈德松，曹光富．周围神经卡压性疾病．上海：上海医科大学出版社，1999
50. 姚凤祥，麻世迹，陈阳．现代风湿病学．北京：人民军医出版社，1995.489～501
51. 顾玉东．臂丛神经损伤与疾病的诊治．上海：上海医科大学出版社，1992.11～67
52. 石福铭，袁锦楣．不安腿综合征．中华神经科杂志，1999，32:245
53. 石巧云．不安腿综合征的基础与临床进展．国外医学神经病学神经外科学分册，2000，27:302.
54. Haymaker W, Kennohan JW. The Landry－Guillain－Barre syndrome: A clinicopathologic report of fifty fatal cases and a critique of the literature. Medicine, 1949, 28:59
55. Mckhann GM, Cornblath DR, Griffin JW, et al. Acute motor axonal neuropathy: A frequent cause of acute flaccid paralysis in China. Ann Neurol, 1993, 33:333
56. Nakanishi T, Sobue I, Toyokura Y, et al. The Crow－Fucase syndrome: A study of 102 cases in Japan. Neurology, 1984, 34:712
57. Watanabe O, Maruyama I, Arimura K, et al. Overproduction of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is causative in Crow－Fukase (POEMS) syndrome. Muscle Nerve, 1998, 21 (11): 1390
58. Gherardi RK, Belec L, Soubrier M, et al. Overproduction of proinflammatory cytokines imbalanced by their antagonists in POEMS syndrome. Blood, 1996, 87 (4): 1458
59. Hashiguchi T, Arimura K, Matsumuro K. et al. Highly concentrated vascular endothelial growth factor in platelets in Crow－Fukase syndrome. Muscle Nerve, 2000, 23 (7): 1051
60. Allen H, Gorson KC. Neuropathy associated with paraproteinemia. N Engl J Med, 1998, 28:1601
61. Kissel JT. Medell JR. Neuropathies associated with monoclonal gammopathies. Neuromuscul Disord, 1996, 6:3
62. Sadiq SA, Thomas FP, Kilidireas K, et al. The spectrum of neurologic disease associated with anti－GM1antibody. Neurology, 1990, 40:1067
63. Gosselin S, Kyle RA, Dyke PC. Neuropathy associated with monoclonal gammopathies of undetermined significance. Ann Neurol, 1991, 30:54
64. Rowland LP. Diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Sci, 1998, (suppl.) S6
65. Pestronk A. Multifocal neuropathy: diagnosis and treatment. Neurol, 1998, 51 (suppl 5): S22
66. Pestronk A. Motor neuropahties, motor neuron disease, and anti－glycolipid antibodies. Muscle & Nerve, 1991, 14:927
67. Hawke SH, Davies L, Pamphlett R, et al. Vasculitic neuropathy: A clinical pathological study. Brain, 1991, 114:2175
68. Jennette JR, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides: proposal of international consensus

conference. Arthritis & Rheumatism, 1994, 37:187

69. Olney RK. Neuropathies in connective tissue disease. Muscle & Nerve, 1992, 15:531
70. Meriggioli MN, Morgenlander JC. Peripheral neuropathy and connective tissue disease. Postgraduate Medicine, 1997, 102:85
71. Chimelli L, Freitas M, Nascimento O. J Value of nerve biopsy in the diagnosis and follow – up of leprosy: the role of vascular lesions and usefulness of nerve studies in the detection of persistent bacilli. Neurol, 1997, 244 (5) :318
72. Bowen JR, McDougall AC, Morris JH, et al. Vasculitic neuropathy in a patient with inactive treated lepromatous leprosy. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2000, 68 (4) :496
73. Ramadan W, Mourad B, Fadel W, et al. Clinical, electrophysiological, and immunopathological study of peripheral nerves in Hansen's disease. Lepr Rev, 2001 72 (1) :35
74. Becx – Bleumink M, Berhe D, Mannetje W. The management of nerve damage in the leprosy control services. Lepr Rev, 1990, 61 (1) :1
75. Vinik A. Diabetic neuropathy: pathogenesis and therapy. Am J Med, 1999, 107 (2B) :17s
76. Zochodne DW. Diabetic neuropathies: feature and mechanism. Brain Pathol, 1999, 9 (2) :369
77. Kuhnel A, Gross U, Doss MO. Hereditary coproporphyria in Germany: clinical – biochemical studies in 53 patients. Clin Biochem, 2000, 33 (6) :465
78. Gordon N. The acute porphyrias. Brain Dev, 1999, 21 (6) :373
79. Meyer UA, Schuurmans MM, Lindberg RL. Acute porphyrias: pathogenesis of neurological manifestations. Semin Liver Dis, 1998, 18 (1) :43
80. Grandchamp B. Acute intermittent porphyria. Semin Liver Dis, 1998, 18 (1) :17
81. Elder GH, Hift RJ, Meissner PN. The acute porphyrias. Lancet, 1997, 349 (9065) :1613
82. Schreiber WE. A molecular view of the neurologic porphyrias. Clin Lab Med, 1997, 17 (1) :73
83. Kishi Y, Sasaki H, Yamasaki H, et al. An epidemic of arsenic neuropathy from a spiked curry. Neurology. 2001, 56 (10) :1417
84. Letz R, Gerr F, Cragle D, et al. Residual neurologic deficits 30 years after occupational exposure to elementalmercury. Neurotoxicology, 2000, 21 (4) :459
85. Chu CC, Huang CC, Ryu SJ, et al. Chronic inorganic mercury induced peripheral neuropathy. Acta Neurol Scand, 1998, 98 (6) :461
86. Kubis N, Talamon C, Smadja D, et al. Peripheral neuropathy caused by thallium poisoning. Rev Neurol (Paris), 1997, 153 (10) :599
87. Nordentoft T, Andersen EB, Mogensen PH. Initial sensorimotor and delayed autonomic neuropathy in acute thallium poisoning. Neurotoxicology, 1998, 19 (3) :421
88. Stoll BA, Andrews JT. Radiation – induced peripheral neuropathy. BMJ, 1966, 1:834
89. Malow BA, Dawson DM. Neuralgic amyotrophy in association with radiation therapy for Hodgkin's disease. Neurol, 1991, 41 (3) :440
90. Killer HE, Hess K.J. Natural history of radiation – induced brachial plexopathy compared withsurgically treated patients. Neurol, 1990, 237 (4) :247
91. Wouter van Es H, Engelen AM, Witkamp TD, et al. Radiation – induced brachial plexopathy: MR imaging. Skeletal Radiol, 1997, 26 (5) :284
92. King AD, Leung SF, Teo P, et al. Hypoglossal nerve palsy in nasopharyngeal carcinoma. Head Neck, 1999, 21 (7) :614
93. Fischel – Ghodsian N, Prezant TR, Chaltraw WE, et al. Mitochondrial gene mutation is a significant predisposing factor inaminoglycoside ototoxicity. Am J Otolaryngol, 1997, 18 (3) :173

94. Chia L, Fernandez A, Lacroix C, et al. Contribution of nerve biopsy findings to the diagnosis of disabling neuropathy in the elderly. A retrospective review of 100 consecutive patients. *Brain*, *1996*, *119* (Pt 4) :*1091*
95. Benson MD. Familial amyloidotic polyneuropathy. Trends Neurosci, 1989, 12:88
96. Kelly JJ, Kyle RA, O' Brien PC, et al. The natural history of peripheral neuropathy in primary systemic amyloidosis. Ann Neurol, 1979, 6:1.
97. Suhr OB Wiklund U, Ando, Y, et al. Impact of liver transplantation on autonomic neuropathy in familial amyloidotic polyneuropahty: an evaluation by spectral analysis of heart rate variability, J Intern Med, 1997, 242 (3) :225
98. Suhr OB, Holmgren G, Ando Y. Improvement in the polyneuropathy associated in familial amyloid polyneuropathy after liver transplantation. Neurology, 1998, 51:926
99. Harding AE. From the syndrome of Charcot, Marie and Tooth to disorders of peripheral myelin proteins. Brain, 1995, 118:2809.
100. Buchthal F, Behse F. Peroneal muscular ztrophy and related disordrs. Brain, 1980, 103:259
101. Harding AE, Thomas PK. The clinical features of hereditary motor and sensory neuropathy type Ⅰ and Ⅱ. Brain, 1980, 103:259.
102. Gabriel JM, Erne B, Pareyson D, et al. Gene dosage effects in hereditary peripheral neuropathy. Neurology, 1997, 49:1635.
103. Chance PF, Dyck PJ. Hereditary neuropathy with liablility to pressure palsies. Neurology, 1998, 51:664
104. Terzis JK, Papakonstantinou KC. Management of obstetric brachial plexus palsy. Hand Clin, 1999, 15 (4) :717
105. Allen RP, Barker PB, Wehrl F. MRI measurement of brain iron in patients with restless legs syndrome. Neurology, 2001, 56 (2) :263

第二十六章　神经系统先天及发育畸形

第一节　脊髓空洞症

脊髓空洞症（syringomyelia）亦称脊髓空洞积水症，是一种慢性进行性脊髓病。由于多种病因的影响，脊髓形成管状空腔，称为脊髓空洞症。空洞多位于颈胸交界的脊髓内一侧后角或中央管腹侧灰质内，空洞周围有胶质组织增生，并不断在脊髓内呈纵行为主的发展扩张，若空洞伸展进入延髓则称延髓空洞症。

一、病因和发病机制

病因尚未完全明了。基于不同病理解剖学的发现，认为与某些先天性发育畸形和后天继发因素如损伤、肿瘤等有关。目前倾向于本病并非一种特发的疾病，而是由于不同病因所引起的疾病。

（一）先天性因素

多年来认为本病是先天性的疾病。即在胚胎第 3～4 周间，神经管未能完全的闭合，造成闭合不全或闭合缺陷（Leyden 等　1876）所致。此外有人认为除了这种闭合障碍之外，与胚胎时期神经胶质细胞及室管膜细胞的残留也有关系。

有人认为本病是与胚胎时期神经管发生过度扩张有关，即在原始的第四脑室顶部有稀薄的细胞区域，但在发育中未能穿通形成麦氏孔，而仍然保持着“封闭”状态。此时脑室中的脑脊液搏动性压力，只能向下冲压，久之渐渐使脊髓中央管扩大，导致未来发生脊髓空洞症。不少脊髓空洞症同时伴有 Arnold－Chiari 畸形或基底凹陷症时，更能证明此点。因为此时由于小脑扁桃体或蚓部疝人枕骨大孔，使麦氏孔受到挤压而更不容易被穿通。该作者在手术中多次发现麦氏孔被一层薄膜所封闭，脊髓中央管的上端也被脑脊液的搏动，冲击成漏斗状。但另外也有人在脊髓空洞症和同时伴有 Arnold－Chiari 畸形的患者中，并未发现第四脑室和空洞相通。有的 Arnold－Chiari 畸形，虽然在麦氏孔见有一层膜，但并未出现脊髓空洞症，因此本症还不能认为脊髓空洞症都是由于麦氏孔发育不良，引起液体动力变化所致（Banerji　1974）。

（二）后天性因素

认为本病和后天脊髓外伤，脊髓内出血和有过脊髓灰质炎有关。也有人认为本病是一种发展极缓慢的脊髓内胶质细胞瘤，在其中夹有区域囊性退变所致。另有认为本病是由于高颈髓有蛛网膜炎及黏连，由于它影响了脊前动脉下行血流对颈及上胸段的供血，导致缺血性改变，从而在脊髓上形成空洞。

二、病　　理

在病变区肉眼可见脊髓内呈一腔隙，脊髓因而膨大。空洞伸展可波及数段脊髓，甚至

累及脊髓全长或伸入延髓。极少数病例空洞深入脑桥或大脑。在脊髓上空洞多始于后角或中央管腹侧灰质内。空洞伸入脊髓中央灰质也可伸入中央管。空洞的大小及长度不一，可呈裂隙状，也可呈圆形或椭圆形，且在不同脊髓节段内粗细不均。空洞多为单个，少数可有两个或两个以上。空洞中充满无色清澈的液体，少数为黄色清液。镜检可见空洞由致密的胶质组织围绕，其中也见有胶原纤维。在胶质增生的区域几乎无血管。在已变弯曲的中央管，有时尚存在一层室管膜细胞。后角、前连合、前角细胞、后索及纤维束皆可破坏。晚期整个脊髓受累。

三、临床表现

本病多见于20~40岁之间，男性多于女性。临床症状呈极缓慢的进展。由于空洞所在位置、大小及范围的不同，症状也不一致，其好发部位多在颈胸交界的脊髓内。一般来说，其解剖损害，在脊髓内呈纵行发展的程度比向周围扩张性损害的程度为重。根据病变位置及其出现的症状，可分为三种类型，也可互相组合出现。

（一）颈胸型

为最常见的类型。这是由于空洞最常见于颈胸交界脊髓内的缘故。空洞多偏于一侧，故早期多出现一侧手部肌肉进行性萎缩，这是由于该侧颈胸交界处脊髓前角受累所致。随病程进展，萎缩可波及前臂、上臂，并出现爪形手。如空洞位于一侧后角，则病变侧有节段性感觉缺失而呈半马褂样感觉障碍。这是由于病变累及整个后角基底部，阻断了在这些节段内，由后根进入脊髓后角的感觉传导冲动。如果空洞位于脊髓前连合背侧灰质，可出现两侧对称或马褂式的感觉分离区域，即在受损节段的感觉分布区，痛、温觉消失而触觉仍然存在。这是因为在受损节段中，由后根进入的痛、温觉传导纤维，先在同侧上升2~3个节段，经前连合交叉至对侧脊髓时，其传导冲动被阻断；而由这些节段进入的触觉传导纤维，是伴随后索的薄束和楔束走行，因而不会受到空洞损害的缘故。病变发展后，损及锥体束及锥体外束，下肢逐渐出现痉挛性瘫痪，同时双下肢锥体束征阳性。当一侧颈髓受损后，破坏了下行的交感纤维，同侧可出现Hornor综合征。较常见的植物神经障碍，有皮肤营养障碍如皮肤角化、汗毛减少、血管舒缓障碍等。

（二）腰骶型

空洞单独位于腰骶段脊髓者少见。常和颈胸段有空洞者同时存在，也可能是颈胸段空洞伸展而来。此型症状常见为下肢肌萎缩，并在一侧腰骶脊髓皮肤分布区痛、温觉缺失，而位置觉及触觉仍然存在，病变侧肌腱反射减退或消失。

（三）延髓型

空洞伸入延髓时，出现延髓损害的症状称延髓空洞症。由于空洞多不对称，故症状多为单侧。如累及一侧三叉神经降根或脊髓核，则该侧面部呈核性或同心圆式感觉障碍。此时，痛觉的缺失由面部外周向中心发展。舌下、舌咽及迷走神经皆可受损而发生伸舌偏向患侧，并有舌肌肌束颤动或萎缩、吞咽困难、咽反射消失，声音嘶哑等。

本病疼痛症状较少见，晚期由于空洞长大，激惹后根可出现根痛。但也有认为早期空洞在脊髓内激惹痛觉传导束而出现受损区域疼痛者。本病脑脊液正常，晚期可有椎管部分梗阻及蛋白含量升高。

本病常和颈肋、基底凹陷症、寰枕骨融合、脊椎裂、Arnold－Chiari畸形等先天性疾

病同时存在。

四、诊断及鉴别诊断

根据本病的临床表现如节段性感觉障碍、感觉分离、手肌萎缩等症状，特别是本病的病程极为缓慢和解剖损害呈纵行发展，CT 及 MR 的问世，为本病的确诊提供了最有力的依据。MR 在诊断脊髓空洞症中，优于 CT。MR 正中矢状面 T_1 加权像和 T_2 加权像可显示脊髓空洞症的全貌，如伴有 Arnold - Chiari 畸形亦清晰可见。T_1 加权像上空洞呈长 T_1 低信号，近似脑脊液，T_2 加权像上空洞呈长 T_2 高信号，有助于区分外伤与髓内肿瘤。轴面 T_1 加权像可明确空洞在脊髓内的准确位置。若同时发现伴寰枕骨融合或颅底凹陷症等先天性畸形，更有助于确诊。有时须注意与颈胸神经根炎、麻风性神经炎、肌萎缩性侧索硬化、脊髓肿瘤等疾病鉴别。

五、治疗及预后

本病进展极为缓慢。病程可数年至 20 ~ 30 年。仅少数患者病程发展比较迅速。治疗方法，目前尚欠满意。一般治疗采用神经营养药物，过去曾采用同位素治疗、放射治疗及中药治疗，但疗效不确切。目前趋向于采取手术治疗，但尚缺乏公认的、统一的手术方式。常用的手术方法有：

（一）脊髓空洞切开分流术

按脊髓肿瘤手术方式，暴露相应节段脊髓，在脊髓最膨隆处，于背侧中线选择一无血管区，沿后正中裂纵行切开脊髓，到达空洞，于洞内放置细硅胶管，作空洞 - 脊髓蛛网膜下腔分流术，或将导管送至小脑延髓池或桥池进行分流。

（二）枕下减压术

按通常的枕下减压术方式进行，切口向下扩大，同时打开颈 1、2 椎板，分解小脑扁桃体下疝周围的黏连、使之还纳复位，必要时也可将扁桃体疝出的部分脑组织切除。分开四脑室中孔外口之黏连，使脑脊液流出畅通，如有囊肿、肿瘤等病理因素应一并处理。

（三）脊髓空洞上口填塞术

行颅后窝减压术，探查四脑室下方，查明是否有中央管扩大，如果存在，取一小块肌肉将开口填塞。

以上手术可同时进行。手术后，大多数患者空洞缩小或消失，手术近期疗效明显，但手术亦非根治性手术，应对患者进行术后随访，并通过 MR 定期观察空洞及脊髓变化。

附：脊髓积水

脊髓积水系指脊髓中央管因先天性变异而扩张，一般认为是由于脊髓神经管在胚胎时期发育不良所致。脊髓积水时，中央管腔的长短，大小变异很大。有的中央管狭窄，仅呈一裂隙状，占据数节颈段脊髓，有的中央管呈一管腔，甚至蔓及脊髓内一较长的距离。中央管腔的壁仍为一层室管膜细胞所成，但也可在曲折处有室管膜下胶质组织突入管腔中。

脊髓积水并不出现临床症状。最多见于新生儿尸检时。另外也可发现于脊膜膨出或脊膜脊髓膨出和成人患 Arnold - Chiari 畸形者。由于脊髓积水，有时可见一侧脊髓有一脊髓空洞样的空腔，故需考虑脊髓积水和脊髓空洞症的发生，在致病机理上有一定的关系。脊

髓积水的治疗同于脊髓空洞症，严重者可考虑脊髓积水—腹腔分流术。

（李大年 张庆林）

第二节 颅底凹陷症

颅底凹陷症是枕骨大孔区畸形中最常见的一种，枕骨大孔区畸形又称寰枕部畸形，是一组以颅底及枕骨大孔区及上段颈椎畸形为主的先天性疾病。最初为解剖学家所发现，认为是骨质发育异常，1911 年 Schiiller 首先在活体上通过 X 线片显示出来，颅底凹陷可以单独或与其他枕骨大孔区畸形同时发生。

一、病因和发病机制

颅底凹陷症（basilar invagination）又称基底凹陷症、颅底陷入症、颅底内翻或颅底压迹等。颅底凹陷症的主要发病原因为先天性骨质发育不良所致，由于在胚胎发生学上，神经管在寰枕部闭合最晚，所以先天性畸形容易发生在此区。少数可继发于其他疾病。

Hadley 将本病分为二型，即：①先天型：又称原发性颅底凹陷症，伴有寰枕融合、枕骨变扁、枕骨大孔变形、齿状突向上移位甚至进入枕骨大孔内，致使枕骨大孔前后径缩小。在胚胎发育 2～3 周时，由于胚胎分节的局部缺陷，寰椎不同程度的进入枕骨大孔内，有时与之融合等。近年来有人发现本病与遗传因素有关，即同一家族兄弟姐妹中可有数人发病。②继发型：又称获得型颅底凹陷症，较少见，常继发于骨炎、成骨不全、佝偻症、软骨病、类风湿性关节炎或甲状旁腺功能亢进等。导致颅底骨质变软，变软的颅底骨质受到颈椎压迫而内陷，枕大孔升高，有时可达岩骨尖，且变为漏斗状。同时颈椎也套入颅底，为了适应寰椎后弓，在枕大孔后方可能出现隐窝，而寰椎后弓并不与枕骨相融合。

二、病 理

枕骨大孔畸形包括枕骨基底部、外侧部及髁部三部分的发育异常，致使颅底向内凹陷、寰椎和枕骨距离变短、寰枕融合、寰椎枕化等。有时还合并寰枢椎畸形、椎板裂缝或缺如、颅颈移行处曲度异常等。

颅底凹陷是枕骨大孔区最常见的畸形，90%以上颅底凹陷症是枕骨和寰枢椎的畸形，枕骨的基部、髁部及鳞部以枕骨大孔为中心向颅腔内陷人，枕骨大孔边缘有寰椎距离变短，甚至与寰椎后弓融合，枕骨髁发育不良、不对称，枕骨基底部变短、变直、高低不平，颅底呈漏斗状，寰椎突人颅内，枢椎的齿状突高出正常水平而进入枕骨大孔，枕骨大孔前后缩短，而使颅后窝缩小，从而压迫延髓、小脑和牵拉神经根而产生一系列神经系统症状和体征。

除上述骨质改变外，局部软组织还可产生增厚和紧缩，枕骨大孔附近的筋膜韧带、硬脑膜、蛛网膜的黏连、增厚、呈束带状，从而压迫小脑、延髓、脑神经、上颈髓、颈神经和椎动脉等，而产生症状。晚期常出现脑脊液循环障碍而导致梗阻性脑积水和颅内压增高。

颅底凹陷常合并脑脊髓和其他软组织畸形如小脑扁桃体疝、脊髓空洞症及蛛网膜黏连等。

三、临床表现

（一）症状与体征

本病男性多见，男女之比为3:2；好发于青少年，以10~30岁最多见，亦有些患者发病较晚。多数患者症状进展缓慢，偶有缓解。有些患者可无症状，仅在X线检查时发现有枕骨大孔区畸形、颅底凹陷。患者可有颈短、发际低、颅形不正、面颊耳廓不对称，但无明显神经系统症状。

患者可因畸形的程度及合并症的不同，症状与体征差异较大。一般症状可有头痛、眩晕、耳鸣、复视和呕吐等。患者可有头颈部偏斜、面颊不对称、颈项粗短、后发际低、颈部活动受限且固定于特殊的角度位置。正常的颈椎前突消失及外貌异常。患者常诉颈部强直、多以进行性下肢无力和行走困难为首发症状。起病一般为隐匿，逐渐加重，亦可在头部外伤后突然发病或加重，即在头部轻微外伤或仰头或屈颈过猛后出现肢体麻木无力，甚至发生四肢瘫痪和呼吸困难等。症状反复多次发作，整个病情呈进行性加重。神经系统症状及体征主要表现为枕骨大孔区综合征，其主要临床表现为：

1. 上颈神经根刺激症状　主要是由于颅底畸形骨质刺激和压迫寰枕筋膜、韧带和硬脊膜，使其发生增生、肥厚或形成纤维束带，压迫上颈神经根。患者常常诉说枕部慢性疼痛，颈部活动受限，感觉减退，一侧或双侧上肢麻木、疼痛、肌肉萎缩、强迫头位等。

2. 后组脑神经障碍症状　常因脑干移位、牵拉或蛛网膜黏连，使后组脑神经受累，而出现吞咽困难、呛咳、声音嘶哑、舌肌萎缩、言语不清、咽反射减弱等球麻痹的症状，以及面部感觉减退、听力下降、角膜反射减弱等症状。

3. 延髓及上颈髓受压体征　主要因小脑扁桃体下疝、局部病理组织压迫延髓及上颈髓和继发脊髓空洞症所致。患者表现为四肢无力、感觉障碍、锥体束征阳性、尿潴留、吞咽、呼吸困难、手指精细动作障碍、位置觉消失；有时出现脊髓颈胸段单侧或双侧节段性痛、温觉消失，而触觉和深感觉存在，这种分离性感觉障碍为脊髓空洞症的特征表现。

4. 小脑功能障碍　以眼球震颤为常见，多为水平震颤，亦可为垂直或旋转震颤。晚期可出现小脑性共济失调，表现为行走不稳，说话不清，查体可见指鼻试验不准，跟膝胫试验不稳，闭目难立征阳性等。

5. 椎动脉供血障碍　表现为发作性眩晕、视力障碍、恶心呕吐、共济失调、面部感觉障碍、四肢瘫痪及球麻痹等临床症状。

6. 颅内压增高症状　早期患者一般无颅内压增高，一旦出现说明病情严重，而且多为晚期。症状系发生梗阻性脑积水所致，个别出现较早的患者可能为合并颅内肿瘤或蛛网膜囊肿的原因。患者表现为剧烈头痛、恶心呕吐、视乳头水肿，甚至发生枕骨大孔疝，出现意识障碍，呼吸循环障碍或突然呼吸停止而死亡。

（二）放射学检查

放射学检查以枕骨大孔区为中心的颅－颈正侧位片、体层摄片、前后位开口摄片（检查寰、枢椎）、颅底摄片（检查斜坡、齿状突）等颅脑平片。通常颅－颈侧位片即可确诊，是诊断颅底凹陷症最简单的方法。必要时可行CT扫描、矢状面重建，则对枕骨大孔区的畸形观察更为清楚。另外可根据病情选择脊髓造影、气脑造影、脑室造影和脑血管造影等。

1. 颅骨平片　利用颅骨平片诊断颅底凹陷需要进行各种测量，由于枕骨大孔区局部

正常解剖变异较大，尽管测量方法较多，但还没有一种理想的方法对诊断本病十分可靠，因此，至少需要根据以下方法的二种明显异常的测量结果才能做出诊断。

（1）钱氏线（Chamberlain's line） 亦称腭枕线。头颅侧位片上，由硬腭后缘向枕大孔后上缘作一连线，即为钱氏线（图 26-1），正常人齿状突在此线上 3mm 以下，若超过此限，即为颅底凹陷症。

（2）麦氏线（Mc Gregor line） 也称基底线。由硬腭后缘至枕骨鳞部最低点连线，即麦氏线（图 26-2）。正常齿状突不应高出此线 6mm，若超过即为颅底凹陷症。

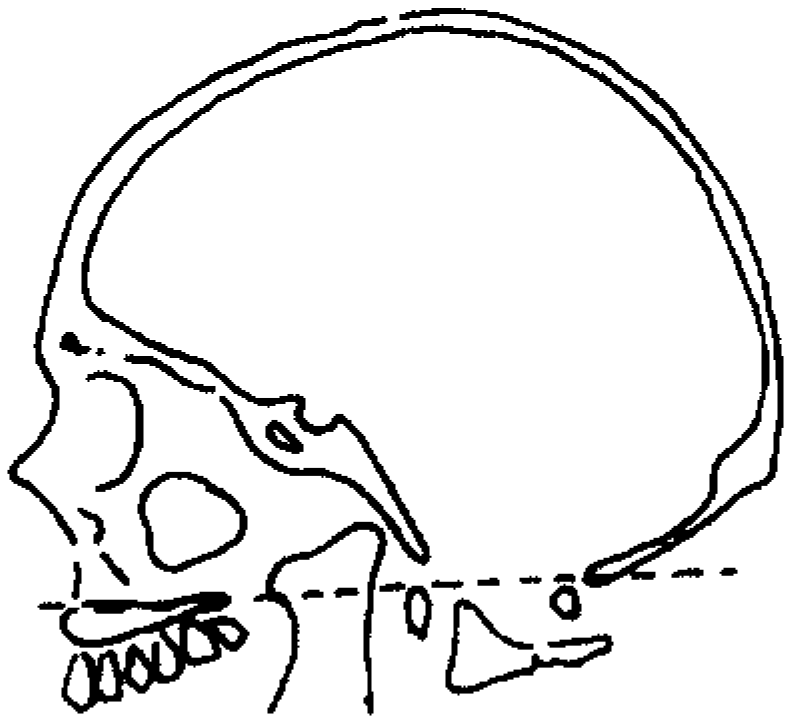


图 26-1 钱氏线（Chamberlain's line）

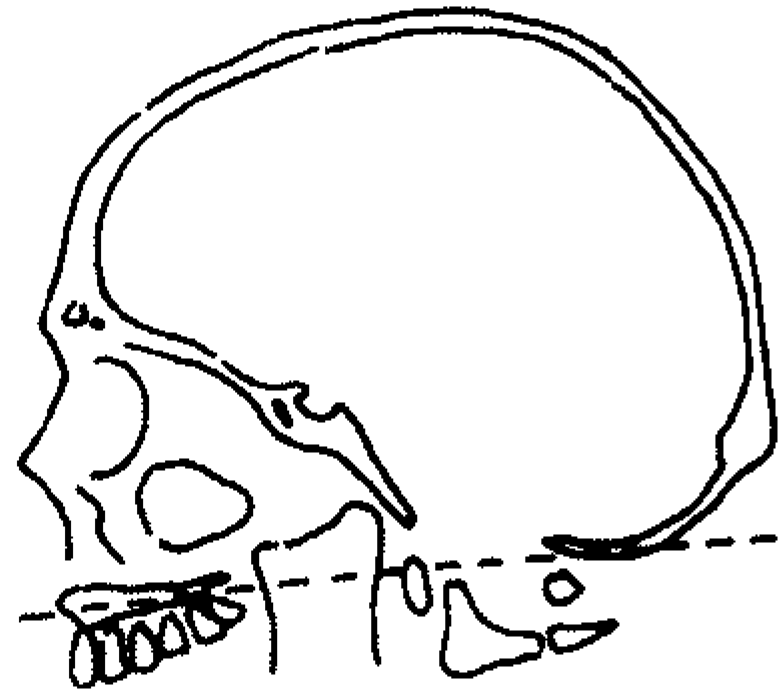


图 26-2 麦氏线（Mc Gregor line）

（3）Bull 角 硬腭平面与寰椎平面所成的角度（图 26-3），正常小于 13°，大于 13°即为颅底凹陷症。

（4）基底角 由鼻根部至蝶鞍中心和蝶鞍中心至枕大孔前缘两线形成的角度（图 26-4），正常为 109°～148°，平均 132.3°，颅底凹陷症时此角增大。

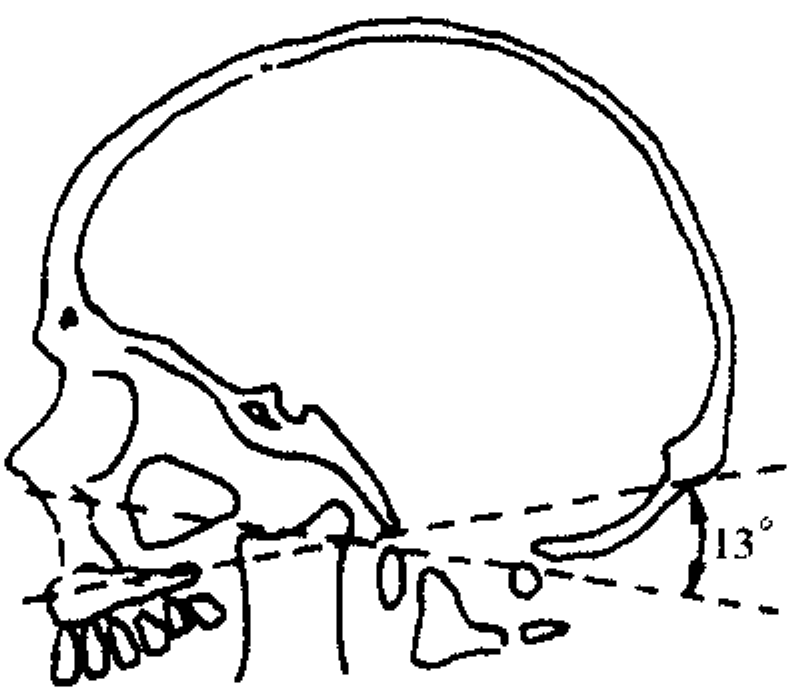


图 26-3 Bull 角

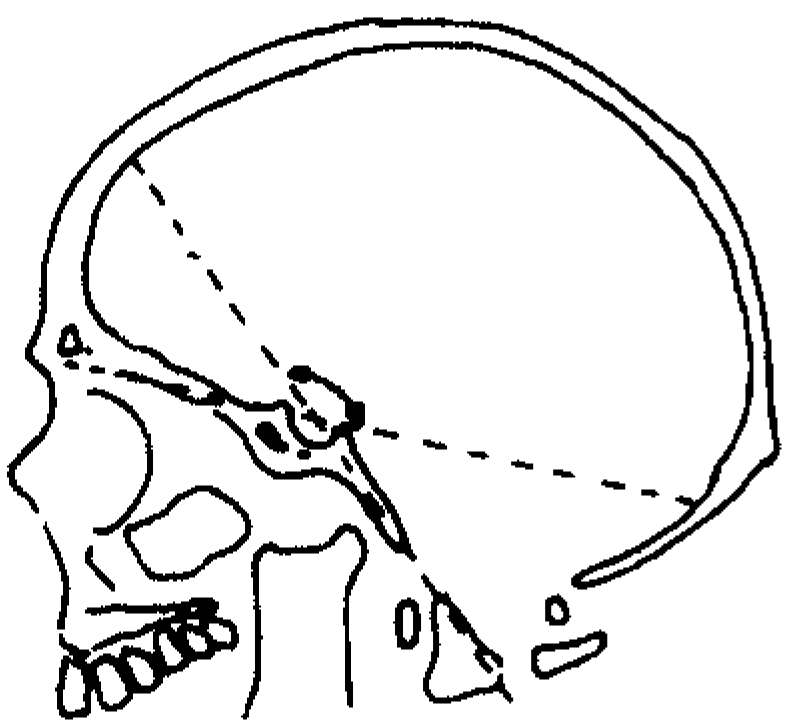


图 26-4 基底角

（5）克劳氏指数（Klaus's Index）　齿状突顶点到鞍结节与枕内隆突间连线的垂直距离（图26-5）。正常为40～41mm，若小于30mm即为颅底凹陷症。

（6）二腹肌沟连线（Fishgold线）　在颅骨前后位断层片上，作两侧二腹肌沟的连线，从齿状突尖到此线的距离（图26-6），正常为5～15mm，若齿状突顶点接近此线，甚至超过此线，即为颅底凹陷。

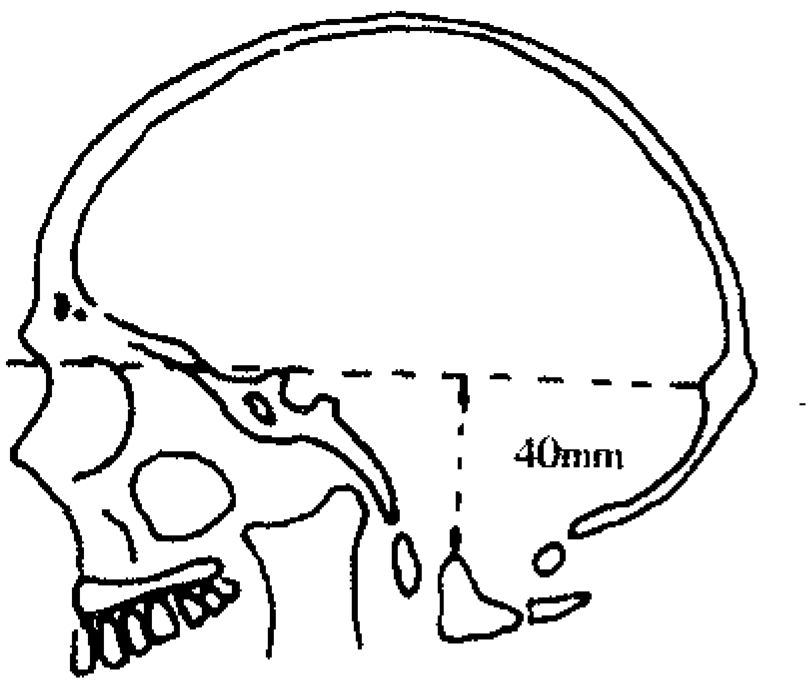


图26-5　克劳氏指数（Klaus's Index）

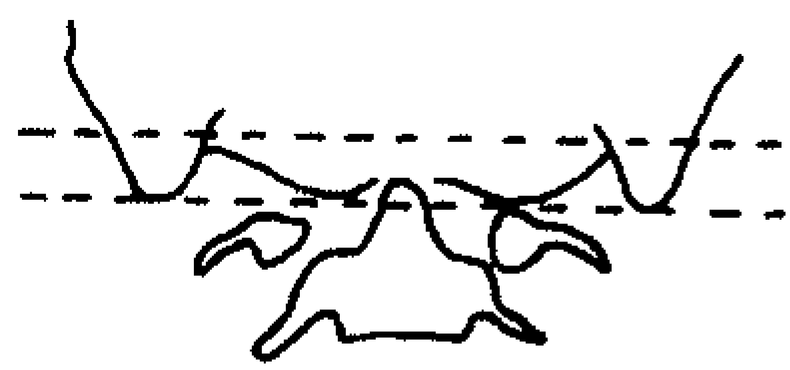


图26-6　二腹肌沟连线（Fishgold线）

（7）双乳突连线　正位片上，两乳突之间的连线，正常时此线正通过寰枕关节，齿状突可达此或高出此线1～2mm，颅底凹陷症时，超过此值为异常。

（8）Boogard角　枕大孔前后缘连线和枕骨斜坡所形成的角度（图26-7），正常为119.5°～136°，颅底凹陷症时此角增大。

（9）外耳孔高度指数　头颅侧位片上，外耳孔中心点或两侧外耳孔连线中点至枕骨大孔前后缘连线向前延长线的距离，即为外耳孔高度指数（图26-8）。正常为13～25mm，平

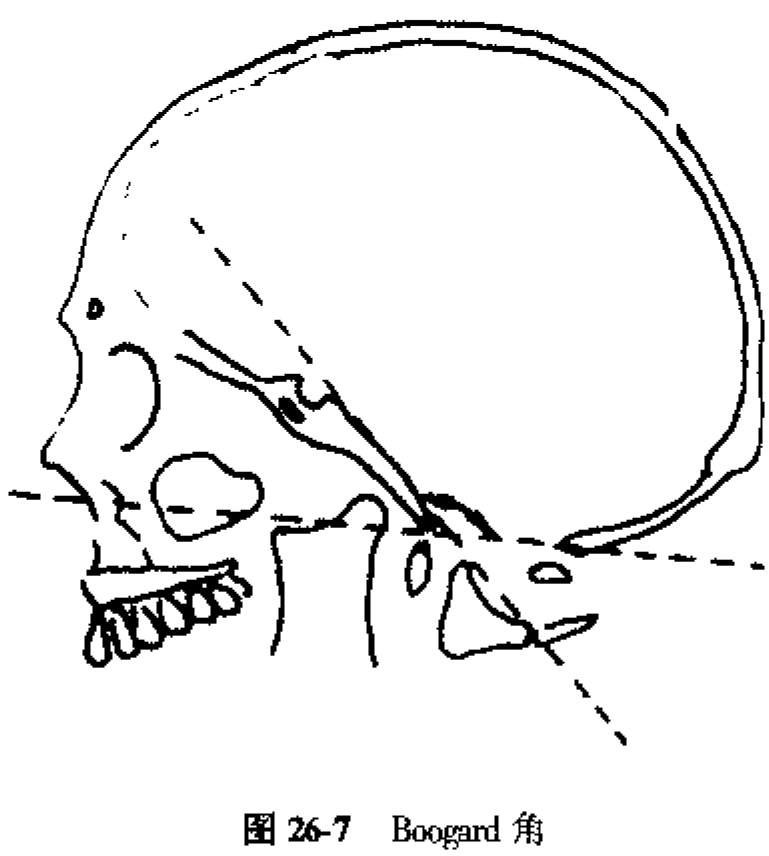


图26-7　Boogard角

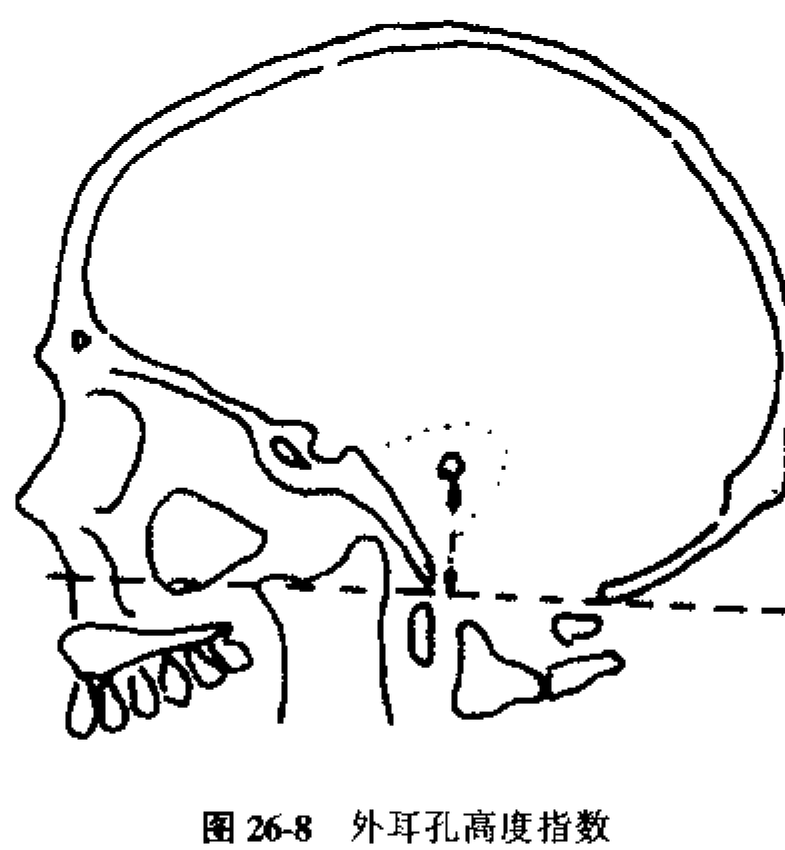


图26-8　外耳孔高度指数

均 17.64mm，小于 13mm 即为颅底凹陷症。

2.CT 扫描 主要是显示脑组织及脑室的改变，有时可行脑室造影 CT 扫描，在脑室内注入非离子水溶性造影剂后行 CT 扫描，可观察到脑室大小，中脑水管是否通畅及第四脑室及脑干的改变，并可勾画出小脑扁桃体下缘的位置。

3.MRI 检查 MRI 是诊断本病最好的检查手段之一，尤其在矢状位可清楚的显示中脑水管、第四脑室及脑干的改变、小脑扁桃体下疝的程度及颈髓受压的情况，便于决定手术治疗方案。

四、诊断与鉴别诊断

（一）诊断

根据发病年龄、病程进展缓慢，临床表现为枕骨大孔区综合征及特有的头部外貌，借助 X 线检查多可诊断。但是，值得提出的是上述各种测量值，在男女之间，小儿之间存在着差异．因此测量数值不是绝对准确，故诊断本病时，应全面观察颅底枕骨大孔区有无骨质改变及临床体征等，综合分析作出诊断。CT 扫描和 MRI 的临床应用，对诊断本病有了突破性进展，尤其是 MRI 有助于本病的早期诊断，其中对下疝的小脑扁桃体和合并脊髓空洞症显示清晰，是常规 X 线检查所不能做到的。

（二）鉴别诊断

本病需要与下列疾病鉴别：

1. 脊髓空洞症 脊髓空洞症常与颅底凹陷症并存，其临床特征为颈胸段脊髓分布区呈分离性感觉障碍，手部小肌肉多有萎缩、甚至畸形。如症状持续加重，并有颅内结构受损表现，应考虑有颅底凹陷症的可能，CT 及 MRI 有助于诊断。

2. 上颈髓肿瘤 本病可表现为颈部及枕部疼痛、膈肌和肋间肌麻痹，四肢硬瘫，症状进行性加重。早期症状类似颅底凹陷症，但缺乏颅底凹陷症的特征外貌及颅内结构受累的症状。X 线检查或脊髓造影有助于鉴别诊断。

3. 原发性侧索硬化 主要表现为两侧锥体束征阳性，即四肢瘫痪。如病变波及皮质延髓束，尚可出现吞咽困难及声音嘶哑，但无感觉障碍。颅颈 X 线检查多正常。

4. 进行性脊髓性肌萎缩 由于病变常从下颈段及上胸段脊髓前角细胞开始，一般最早表现为双手指无力，持物不稳，手部小肌肉萎缩及肌纤维震颤，并逐渐发展至前臂、臂部和肩部，一般无感觉障碍。颅底 X 线检查正常。

5. 颈椎病 主要表现为上肢肌肉萎缩以及长束征，常有神经根性疼痛，在病变水平明显的节段性感觉障碍少见，可有椎动脉供血不足的症状，但缺乏颅神经受累及小脑症状，一般无颅内压增高表现。颈椎 X 线检查可以诊断。

6. 脊髓梅毒 在出现增殖性颈硬脊膜炎时，可出现上肢感觉障碍、萎缩以及无力和下肢锥体束征。缺乏颅内结构损害的表现。脊髓造影显示蛛网膜下腔阻塞。患者多有梅毒病史，病史短，血及脑脊液华氏及康氏反应阳性。颅颈 X 线检查可明确诊断。

7. 其他 本病尚需与颅后窝肿瘤、颈椎间盘突出和肌萎缩性侧束硬化症等相鉴别。

五、治疗与预后

(一) 治疗

颅底凹陷常导致颅后窝和上颈部椎管有效空间缩小，故治疗的目的在于给予足够空间进行减压术。对于偶然发现的无症状者，一般不需要治疗，应嘱患者防止头颅部外伤及过度剧烈头部屈伸，颈椎按摩术可加重病情，应为禁忌。对症状轻微而病情稳定者，可以随访观察，一旦出现进行性加重，应手术治疗。目前手术指证为：①有延髓和上颈髓受压表现者。②有小脑征症状及颈神经症状，并呈进行性加重者。③有颈神经根受累和伴有脊髓空洞者。④有脑脊液循环障碍或颅内压增高者。⑤伴有颅后窝肿瘤或蛛网膜囊肿者。

手术方式主要为枕肌下减压术。术中切除枕骨大孔后缘及邻近的枕骨鳞部、寰椎后弓、第2、3颈椎的棘突及椎板。传统的手术方法是咬除凹陷的骨质，剪开硬脑膜充分减压。笔者自70年代中期对不伴颅内压增高而畸形严重的患者，为避免术后并发症和减少死亡率，在咬除凹陷的骨质后，切除或/和松解增厚的束带状软组织，如脑搏动明显，可不必剪开硬脑膜；或仅部分切开硬膜而保留蛛网膜的完整性。这样可以防止因脑组织突然移位而诱发某些致命的意外情况，并可防止血液进入蛛网膜下腔，避免发生黏连，最大限度的减少脑组织损伤。在解除骨质的压迫后，硬脑膜可逐渐松弛，缓解其张力，达到手术减压的预期效果。手术目的是为了解除神经组织压迫，恢复脑脊液循环的通路，必要时应对不稳定的寰枕和颈椎关节加以固定。由于手术在延髓和上颈髓区进行，该处又有畸形，空间相当小，手术危险性比一般枕肌下减压术大的多，手术操作也困难。术中可发生突然呼吸停止，发生率为3%~5%。术中及术后出现呼吸紊乱或衰竭的主要原因有：①颅后窝的蛛网膜下腔及脑池受压，甚至闭塞，可缓解空间太小，如术中颈部牵拉扭动，头部过度屈曲，推压硬脑膜，会直接或间接压迫延髓，引起呼吸障碍。②枕骨大孔区畸形，骨结构长期压迫神经组织，束缚其发育，当手术减压后，神经组织骤然松解，容易发生延髓和上颈部脊髓的水肿，从而造成中枢性呼吸功能障碍。③在充分切除枕骨鳞部，枕骨大孔后半、寰椎后弓及第2、3颈椎椎板后，剩下的变形、变性的骨关节及软组织薄弱，局部稳定性差，可发生颈椎脱位而压迫颈髓。④术前及术后患者常发生不同程度的上颈椎关节滑脱，加重了延髓及上颈髓的压迫。

为了防止发生上述危险，应采取以下相应措施：①术前麻醉和术中勿过度伸颈或屈颈，操作要轻柔细心，在咬除寰椎后弓和枕大孔后缘时尤应小心谨慎。②禁用呼吸抑制剂。③对于有脑积水或颅内压增高者，术前可行脑室体外引流术，或脑室-腹腔分流术。④术中、术后静滴20%甘露醇、激素等药，以防止脑干和上颈髓水肿，必要时应用呼吸兴奋剂及人工辅助呼吸，一旦术中发生呼吸骤停，应立即行头颈牵拉，人工辅助呼吸等。⑤术中术后应固定头颈部，不得随意扭曲，以免进一步压迫上颈髓，危及生命，术后1~2周才能逐渐开始活动。⑥术后应取仰卧位，保持头颈与脊髓不扭曲，头脊柱行轴位翻身，转头要轻柔。⑦必要时术后行头部牵引或给颈托等，以保证头颈部稳定。

部分患者延髓压迫主要来自腹侧面的枕大孔前缘，向后移位的枢椎齿状突，主要表现为锥体束损害，在MRI检查的矢状位上可以明确地看到压迫来自腹侧，这样只做后枕部减压无明显效果，可以经颈部或口咽部前入路行减压术，去除枕大孔前缘、寰椎前弓和齿状突。手术中不打开硬膜，以防止脑脊液漏，对于腹侧受压的患者可取得良好的效果，对

于寰椎区稳定性差的患者，在前入路手术后还需再行植骨融合术。

总之，颅底凹陷的手术治疗应遵循以下原则：延髓-颈髓的压迫因素来自前方者应作前入路减压，来自后方者宜作后入路减压，所有颅颈部不稳定的患者均应考虑施行植骨融合固定。

（二）预后

一般认为病史越短，年龄越小，手术效果越好。反之，疗效越差。近年来文献中报道手术治愈及好转率为67%，死亡率为0%～7.1%，加重率为0%～8.1%。术后随访1年以上者，症状消失能参加工作者可达60%，30%生活自理。有人将其手术远期效果分为四级。甲级：术后健康情况良好，能全日工作，占68.1%；乙级：身体状况较好，但时有轻度麻木或乏力感，偶有头晕，只能做轻工作或半日工作，占21%；丙级：术后状况好转，能自行走路，生活部分或不能自理，占7%；丁级：术后加重并死亡，占3.5%。

（张庆林　徐广明）

第三节　Arnold－Chiari畸形

本病又称Arnold－Chiari综合征或Chiari畸形（Arnold－Chiari syndrome or Chiari malformation）、小脑扁桃体下疝畸形，为后脑先天性发育异常。

一、病因和发病机制

本病的确切病因尚不清楚，可能发生于胎儿的第3个月，也可能与神经组织过度生长或脑干发育不良及脑室系统－蛛网膜下腔之间脑脊液动力学紊乱有关。对于其发病机制学者们持有不同意见，其中牵引学说是以往最为流行的观点，认为脊柱裂、脊髓脊膜膨出的患者，由于脊髓固定在脊柱裂处，在生长发育过程中，脊柱和脊髓生长速度不同，脊髓不能按正常情况上移，造成脊髓及小脑组织向下牵移，而产生小脑扁桃体下疝。但也有人认为在脊髓栓系综合征时，脊髓受牵拉的影响主要局限在腰骶部，胸段以上很少受累，同时脊髓栓系综合征的患者不都合并有小脑扁桃体下疝畸形，故认为脊髓脊膜膨出与小脑扁桃体下疝无关，而是延髓、小脑、脊髓、枕骨和脑的原发性畸形，在发育过程中，后颅窝容积小，脑组织生长过度以致部分脑组织疝出枕骨大孔。小脑扁桃体下疝的同时，延髓也有不同程度的下移，严重者延髓可完全移位到枕骨大孔外，这样造成了延髓背侧屈曲，脑神经、颈神经受牵拉。脊髓受压变扁，疝出的脑组织与脊髓及周围结构黏连，枕骨大孔闭塞，中脑水管或第四脑室中孔黏连闭塞，形成梗阻性脑积水，又可加重小脑扁桃体下疝，正中孔闭塞时可伴有脊髓空洞或其他枕骨大孔畸形；另外还有人提出脑积水学说，认为小脑扁桃体下疝是由于婴儿脑积水向下压迫所致。

二、病　　理

小脑扁桃体延长，经枕骨大孔向颅外疝出是其基本病理改变，严重者疝入上颈段椎管，并伴有延髓和第四脑室同时向下延伸。延髓变长并疝入椎管内，第四脑室下半部也疝入椎管内，也是本畸形的一重要特征。小脑扁桃体常充满小脑延髓池，伴有该部位组织黏连，蛛网膜下腔闭塞，有时形成囊肿；由于小脑延髓池闭塞，第四脑室中孔黏连，或中脑

水管黏连闭塞可造成梗阻性脑积水；延髓和上颈髓受压变形扭曲，颈髓向下移位，小脑下牵，使颅神经牵拉变长，上颈神经向外上方向进入椎间孔；可有中脑下移，并可合并桥池、外侧池环池闭塞等。

根据病变的严重程度，分为3型：

Ⅰ型 是最轻的一型。表现为小脑扁桃体通过枕骨大孔向下疝入椎管内，延髓轻度向前下移位，第四脑室位置正常。常伴颈段脊髓空洞症、颅颈部骨畸形。

Ⅱ型 是最常见的一种类型。表现为小脑扁桃体伴或不伴蚓部疝入椎管内，第四脑室变长、下移，某些结构如颅骨、硬膜、中脑、小脑等发育不全，90%有脑积水，常合并脊髓空洞症、神经元移行异常、脊髓脊膜膨出等。

Ⅲ型 为最严重的一型，罕见。表现为延髓、小脑蚓部、四脑室及部分小脑半球疝入椎管上段，合并枕部脑膜脑膨出，并有明显头颈部畸形、小脑畸形等。

Chiari重新将之分为四型，他在前三型的基础上又增加第Ⅳ型：即小脑发育不全，但不疝入椎管内。该型不被人们所接受。

Arnold－Chiari畸形常合并其他枕骨大孔区畸形和脊髓脊膜膨出缺陷。包括脊髓空洞症、颅骨脊椎融合畸形、基底凹陷症、蛛网膜黏连、硬脑膜束带、颈髓扭结、脑积水等；其他畸形包括多小脑回畸形、灰质异位、脊髓积水、中脑水管的胶质增生或分杈、四叠体beak－like畸形、颅顶骨内面凹陷、脊膜膨出、脊髓纵裂、第四脑室囊肿等。

三、临床表现

本病起病缓慢，女性多于男性；年龄13～68岁，平均38岁。Ⅰ型多见于儿童及成人，Ⅱ型多见于婴儿，Ⅲ型多见于新生儿期，Ⅳ型常于婴儿期发病。

畸形最常见的症状为疼痛，一般为枕部、颈部和臂部疼痛，呈烧灼样放射性疼痛，少数为局部性疼痛，通常呈持续性疼痛，颈部活动时疼痛加重。其他症状有眩晕，耳鸣，复视，走路不稳及肌无力。Ⅰ型临床可无症状，或有轻度后组脑神经及脊神经症状。Ⅱ型临床上常有下肢运动、感觉障碍和小脑症状。Ⅲ型多见于婴儿和新生儿，临床上常有下肢运动、感觉障碍及脑积水、脑干和脊髓受压症状、小脑症状。

常见的体征有下肢反射亢进，上肢肌肉萎缩。多数患者有感觉障碍，上肢常有痛温觉减退，而下肢则为本体感觉减退。眼球震颤常见，出现率43%。软腭无力伴呛咳常见。视乳头水肿罕见，而有视乳头水肿者多伴有小脑或脑桥肿瘤。

辅助检查主要有以下几方面：

腰穿：压力较低，压颈实验阳性，脑脊液蛋白含量增高，但很少超过1g/L。腰穿应谨慎，伴颅内高压者禁做。

颅椎平片：颅骨及颅椎平面可显示其合并的骨质畸形，如基底凹陷症、寰枕融合、脊柱裂、Klippel－Feil综合征。

CT扫描：CT扫描主要通过椎管和脑池造影并结合冠状扫描和矢状重建技术，来显示各种病理改变。

Ⅰ型 CT表现为：①小脑扁桃体向下移位，程度不等的疝入椎管内，轴位像椎管上端脊髓背外侧两卵圆形软组织块影，向上与小脑相延续。脑池造影与冠状位显示更清楚。但应注意，小脑扁桃体低于枕骨大孔3mm以内仍属正常范围，介于3～5mm为界限性异

常，5mm以上则为病理状态。②延髓与第四脑室位置正常，但第四脑室可延长。③可伴脑积水（0%～40%）。④常合并脊髓空洞症等，约1/3～1/2患者有颅骨脊椎融合畸形。

Ⅱ型 CT表现除Ⅰ型表现外，尚有颅骨、硬膜、脑质、脑室与池等改变。

颅骨与硬膜改变：出生时可见颅盖骨缺裂，出生后2～4周或数月内渐消失。小脑在狭小的颅后窝内生长，以至压迫侵蚀斜坡与颞骨岩部，轻者岩部后缘变平或凹陷，内耳道变短，严重者两岩部与斜坡形成一前凸的扇形改变，枕骨大孔增大。大脑镰发育不良或穿孔，以前中2/3最易受累。轴位及冠状位增强扫描见不到完整线状强化的大脑镰或线状强化中断。小脑幕附着于枕骨大孔附近，使颅后窝更为狭小。小脑幕孔扩大，失去正常的“V”形而形成“U”形。

中脑和小脑的改变：四叠体丘突融合，与大部分中脑形成鸟嘴状，并向下垂至小脑半球间。小脑向幕上突出呈宝塔状改变，并使颞叶与枕叶相应移位。小脑包绕脑干生长可突入两脑桥小脑角池，像一个双向生长的肿块，脑桥小脑角池中的小脑影与脑桥腹侧形成“三峰状”改变。

由于大脑镰发育不全，大脑中线区的脑回出现交错对插现象。脑室与脑池异常：第四脑室较小、伸长并下移。正常第四脑室在轴位上应达岩部的上1/3，本病低于此水平。第三脑室轻度扩大，中间块增大，致第三脑室局部不相称狭窄。侧脑室不对称性扩大，枕角大于额角。尾状核头部压迫额角而呈凹形。下方变尖，冠状位显示清楚。透明隔常缺如。颅后窝脑池较小或闭塞，四叠体池扩大。90%有脑积水，常伴中脑水管狭窄或反折。常合并其他畸形，如神经元移行异常、颅底凹陷症、脊髓纵裂等。

Ⅲ型：CT表现为延髓、脑桥、小脑蚓部及小脑半球均下疝进入上颈部椎管，第四脑室常受压，并伴有脑积水。均有明显的颅底凹陷、枕骨大孔扩大及枕下部脑膜脑膨出，疝出的脑质常有继发性营养不良，并有小头畸形。

MRI检查：MRI检查为无创伤性检查，可清楚的显示颅后窝结构并能直接观察脊髓空洞。因此，特别适于诊断Arnold－Chiari畸形，与CT相配合可发现其他骨质畸形。

Ⅰ型 MRI诊断本病Ⅰ型主要依据小脑扁桃体疝入到椎管内。当小脑扁桃体低于枕骨大孔5cm以上则为病态。以正中矢状面T_1加权像最适于观察小脑扁桃体的位置和大小。其MRI表现为：①颅底颈椎畸形，基底动脉受压，颈椎与枕骨融合，颈2、颈3部分融合，Klippel－Feil综合征、颈椎隐性脊柱裂。②小脑扁桃体通过枕骨大孔尾端延长，延长至颈1占62%，延长至颈2占25%，延长至颈3占3%。③枕大池缩小，常与硬膜、蛛网膜及脊髓黏连。④合并脊髓空洞症。⑤合并脑积水。

Ⅱ型 Arnold－Chiari畸形Ⅱ型的本身MRI表现为：①脊髓向下方移位，上颈部神经根升至其出口水平。②脑干显著延长，延髓突入颈髓管。③小脑发育不良，并向尾端延长，通过枕骨大孔抵达颈1椎弓上缘。④狭窄的小脑舌状突出，通过颈1椎环，从延髓背侧下移至颈2～4水平，甚至抵达胸椎上端。⑤位于颈部的第四脑室部分有不同程度的扩张，有时形成泪点状憩室，在上颈髓背侧突入延髓。Ⅱ型合并其他神经系统的异常表现为：①颅骨与硬脑膜异常：颅顶骨内面凹陷，斜坡与岩部扇贝样改变，枕大孔增大及颅后窝增大，大脑镰部分缺失或穿孔，小脑幕发育不良。②中脑与小脑异常：顶盖呈烧杯状、小脑呈塔状，脑干与环绕的小脑重叠，小脑缘前置。③脑室与脑池异常：第四脑室延长，下移、变扁。中间块增大，透明隔缺如，侧脑室不对称性扩大，颅后窝脑池受压）。④其

他异常：脑脊膜膨出，脊髓空洞症、脊髓纵裂、灰质异位、小脑回、大脑导水管狭窄、胼胝体缺如及第四脑室囊肿等。

1978年Wolpert根据延髓小脑下疝的程度将Anold－Chiari畸形Ⅱ型分为三级：Ⅰ级为第四脑室和延髓没有降至枕骨大孔水平，只有小脑蚓垂降至枕骨大孔，Ⅱ级为第四脑室降至枕骨大孔水平位于下蚓垂的前方。Ⅲ级为延髓降至颈髓前方，形成扭结、马刺样重叠，马刺一般不深至颈4水平以下。第四脑室下降超过枕骨大孔又可分为两个亚级：Ⅲa，第四脑室萎缩。Ⅲb，第四脑室扩大。

四、诊断与鉴别诊断

（一）诊断

根据发病年龄、临床表现以及辅助检查本畸形诊断一般不难，尤其是CT及MRI的临床应用使其诊断变的简单、准确、快速。

（二）鉴别诊断

根据上述表现诊断并不困难。本病应与颅内占位性病变致小脑扁桃体枕骨大孔疝鉴别：前者扁桃体多呈舌状，并常合并其他畸形；而后者扁桃体多呈锥形，并可同时显示颅内占位性病变的征象，鉴别不难。

五、治疗与预后

本病的主要治疗手段为手术治疗，手术的目的是为了解除枕骨大孔和上颈椎对小脑、脑干，脊髓、第四脑室及该区其他神经结构的压迫，在可能的范围内分离枕大池正中孔和上颈髓的蛛网膜黏连，解除神经症状，缓解脑积水。凡患者出现梗阻性脑积水或颅压增高、有明显神经症状如因脑干受压出现喉鸣、呼吸暂停、紫绀发作、角弓反张、Horner氏综和征、吞咽反射消失以及小脑功能障碍等，均应行手术治疗。

手术方式包括枕下开颅上颈椎椎板切除减压或脑脊液分流术。有人认为Ⅰ型可行枕下减压术，而Ⅱ型仅作分流术即可。一般作颅后窝充分减压术，即广泛切除枕骨鳞部及第1～3颈椎椎板，切开硬膜并分离黏连，探查第四脑室正中孔，对于有梗阻性脑积水手术未能解除者，可行脑脊液分流术。

手术多采用全麻侧卧位，作后枕正中切口，暴露枕骨鳞部及响应的颈椎棘突就，咬开枕骨和颈椎椎板后，均需打开硬膜，颈椎椎板一定要减压至小脑扁桃体下疝的位置，一般需要分开两侧小脑扁桃体，探查第四脑室正中孔、多可见有脑脊液流出，应轻柔细心的分离延髓两侧的蛛网膜，以利脑脊液循环，对部分小脑扁桃体下疝严重的患者，可以小心切除小脑扁桃体，如有中脑水管黏连，正中孔脑脊液流出不畅者需行侧脑室-脑桥小脑角分流术或行侧脑室-腹腔分流术，因小脑扁桃体充满枕大池，一般不行侧脑室-枕大池分流术，减压后彻底止血，硬膜不缝，分层缝合切口。

临床病例讨论

病历摘要 男性，48岁，双上肢和上半身少汗、麻木10年，双前臂被多次烫伤而无知觉，跛行3年入院。患者曾因上述症状在外地多种内科治疗，但病情进行性加重。入院神经系统查体：步态不稳，蹒跚，跛行，$C_3 \sim T_{10}$呈马褂样痛温觉缺失，而触觉存在，双

前臂可见多处烫伤瘢痕，右侧大鱼际肌萎缩，轮替动作不灵活，右侧指鼻试验不准。CT及 MRIT₁ 相示小脑扁桃体下疝入椎管，C_3 以下脊髓中央管明显扩大呈低信号。入院诊断：脊髓空洞症，枕骨大孔区畸形，Arnold Chiari 畸形。

治疗经过 行手术治疗，枕颈部正中直切口 10cm，依次切开皮肤，皮下组织，枕肌筋膜，沿项韧带分离项肌，剥离枕骨鳞部近膜，显露寰椎后弓，双关节牵开器撑开切口，枕骨鳞部钻孔，咬处鳞部骨质（6cm×7cm），见枕骨大孔后缘中线两侧各 1cm 处骨质呈翼状向颅内陷入，予以咬除。枕骨大孔后缘和寰椎后弓各咬除 2cm，见寰枕筋膜明显增厚，切除后，可见该处硬膜已造成局部束带样嵌顿样压迹。

置手术显微镜，Y 形切开硬膜，环窦发育显著，枕大池蛛网膜明显增厚，双侧小脑扁桃体均下疝至枢椎上缘水平，质地变韧，在枕骨大孔处有明显压迹，两侧小脑扁桃体间明显黏连。分离两侧小脑扁桃体之间，扁桃体与延髓之间的黏连，见延髓与第四脑室轻度下移。闩部闭锁，正中孔欠通畅，软膜下切除双侧下疝的扁桃体组织，至枕大孔下缘水平，见枕大孔区已完全减压，正中孔通畅。仔细止血后逐层缝合。术后随访患者肢体麻木、僵硬、跛行等均有明显改善，其他病情未再加重。

讨论 本病例诊断不难，神经营养剂及其他非手术治疗不能阻止病情的持续进展，手术行颅后窝、颅颈交界区切开减压术，着重于解除枕大孔区小脑扁桃体下疝、蛛网膜黏连，使四脑室中孔脑脊液流出畅通。患者术后肢体麻木，僵硬，跛行等症状均有明显好转，术后 3 月复查 MRI 示脊髓空洞有缩小，说明手术有效。在行后颅窝减压术时务求减压充分。对该类患者，如果脊髓空洞膨胀严重，已构成椎管梗阻者，可采用脊髓空洞切开分流术或/和脊髓空洞上口填塞术。但手术亦非根治性手术，应通过 MRI 定期观察空洞和脊髓变化。

（张庆林　徐广明）

第四节　结节性硬化症

结节性硬化症（tuberous sclerosis，TS），又称 Bourneville 病。是一种累及多器官的常染色体显性遗传性多发性错构瘤病。临床表现为皮脂腺瘤、癫痫发作和智能减退三大主症。其发病率各家报道不一，约 1/10 万，近年来随着影像学技术的发展，有明显增高趋势。

一、病因与发病机制

本病 70% 呈散发性，有家族史者外显率不全，具有遗传异质性。近年发现致病基因定位于 9q34 和 16p13.3，分别命名为 TSC1 和 TSC2。遗传连锁表明本病半数与 TSC1、半数与 TSC2 的突变有关（Crino　1999），两组基因在脑及多种组织内均有广泛表达，分别编码 hamartin（错构瘤?）和 tuberin（马铃薯球蛋白），具有调节细胞增值和分化、肿瘤抑制及细胞内信息传导等作用，是引起细胞生长和分化紊乱，导致错构瘤发生的主要原因。进一步研究发现，家族性发病者 TSC1 突变率高，而散发者多与 TSC2 突变有关。另有学者认为本病还与 11q、12q 基因突变有关。

二、病　　理

主要特征为多器官的组织缺陷和错构瘤样结节。神经系统：多见于大脑半球的额叶及脑室，15%累及丘脑、基底节及小脑，脑干和脊髓罕见。结节外观呈白色或黄白色，似马铃薯样，质硬，数目及大小不等，直径超过3cm者可表现为巨脑回畸形。80%的患者出现室管膜下结节（孙新芬　1996），常位于侧脑室边缘，多发且易钙化，可发展为巨细胞性星形细胞瘤，若阻塞脑室孔则引起脑积水。组织学示结节由致密的细胶原纤维、形态奇异的胶质细胞和异位神经元组成。国内报道本病尸检结果（张海鸥等　1995），发现大脑皮质神经细胞排列紊乱，基底节及小脑多发散在钙化斑。电镜下神经细胞、胶质细胞核内染色质增多、浓聚，并在神经细胞核、胞浆、轴树突及间质内存在着结晶样沉积物。皮肤可见血管纤维瘤，由扩张的毛细血管及过度增生的结缔组织组成，另有色素减退斑、甲周纤维瘤等。其他系统可见视网膜晶体瘤、骨质硬化及囊性变、心脏横纹肌瘤及肾、肺、甲状腺、乳腺、性腺、胃肠、膀胱、子宫等脏器的错构瘤。

三、临床表现

发病年龄0～15岁，大多在10岁以下，男女比例为2～3∶1。不同器官的错构瘤各有其好发年龄。80%～90%患者有癫痫发作，某些可作为首发症状，多在1～3岁出现，初为婴儿痉挛，后随年龄增长，渐发展成大发作、部分性发作等。60%有不同程度的智力低下，少数伴精神异常，表现为性情孤僻、行为怪异，甚而幻觉、妄想。另有因室管膜下结节阻塞脑脊液通路，或并发巨细胞性星形细胞瘤而导致颅内压增高症状。皮肤损害为该病的又一特征性表现，75%有面部血管纤维瘤，多在4岁左右出现，为分布在面颊及鼻翼两侧的对称性点状、粉红色、质硬的丘疹样结节，随年龄增长而融合成片状。甲周纤维瘤常见于青少年，为甲沟或甲下长出的坚硬的乳头状纤维瘤，常多发，见于15%～20%的患者，该现象对本病诊断具有重要意义。少数有鲨革样皮疹、前额纤维斑块、色素减退斑、血管瘤、咖啡牛奶斑等改变。部分患者出现视网膜错构瘤，多数为星形细胞瘤，呈桑椹样结节或半透明肿物，少数呈白色斑块状，对视力影响较小。内脏损害常见于肾脏的血管平滑肌脂肪瘤及心脏横纹肌瘤，前者表现为血尿、蛋白尿、腹部肿块、肾性高血压等，多见于成年人，呈双侧多发性。后者在婴儿中多见，80%该肿瘤患儿可患本病，表现为呼吸困难、紫绀、心力衰竭等，是本病婴儿期最重要的死亡原因，也是产前诊断的重要依据。其他可有胃肠道息肉、肺部结节、骨质硬化和骨囊肿、口腔纤维瘤和乳头状瘤等引起的相应症状。

影像学检查：头颅平片示双侧侧脑室壁、基底节等部位大小不等的钙化斑。合并骨质损害时有多发结节状硬化灶。气脑造影可显示侧脑室壁泪滴样突起的小结节。头颅CT在显示钙化灶方面优于MRI。国内一组（何雁等　1998）影像学报道，发现皮层结节表现为脑回空心型、“H”型及高密度团块；皮层下呈团块样或条状低密度；室管膜下呈高密度钙化影或稍高密度影，室壁不光滑。颅脑MRI对结节的检出率高于CT。其中室管膜下区域结节是影像学最特征性表现。在婴儿期，CT和MRI检查大多正常，幼儿多为异常。

脑电图：75%出现异常波形。该检查有助于判断癫痫发作类型及病变部位。另腹部超声及X线检查有助于发现肾血管平滑肌脂肪瘤、多囊肾；胸部X线可发现肺错构瘤；超

声心动图有助于发现心脏横纹肌瘤，此为本病产前诊断的重要征象。

四、诊断与鉴别诊断

本病临床症状复杂，多数患者并不具备皮脂腺瘤、癫痫发作和智能减退3大主症。对有面部血管纤维瘤、癫痫伴智力低下，尤其伴心脏横纹肌瘤的儿童，应高度怀疑本病。确诊需依赖辅助检查。1992年Roach等代表美国TS协会提出下列诊断标准：

主要特征：①面部血管纤维瘤；②多发性指（趾）甲周纤维瘤；③大脑皮质结节（组织学证据）；④室管膜下结节或巨细胞性星形细胞瘤（组织学证据）；⑤突入脑室内的多发性室管膜下钙化结节（影像学证据）；⑥多发性视网膜星形细胞瘤。

次要特征：①一级亲属受累；②心脏横纹肌瘤（组织学或影像学证据）；③其他视网膜错构瘤或脱色斑；④脑内结节（影像学证据）；⑤非钙化性室管膜下结节（影像学证据）；⑥鲨皮斑；⑦前额斑；⑧肺淋巴血管平滑肌瘤（组织学证据）；⑨肾血管平滑肌脂肪瘤（影像学或组织学证据）；⑩多囊肾（组织学确定）。

辅助特征：①色素减退斑或皮肤叶状白斑；②多囊肾（影像学证据）；③乳牙或恒牙散在釉质斑；④直肠多发性错构瘤性息肉（组织学证据）；⑤多发性骨囊肿（影像学证据）；⑥肺淋巴血管平滑肌瘤（影像学证据）；⑦大脑白质异位症（影像学证据）；⑧牙龈纤维瘤；⑨其他器官的错构瘤（组织学证据）；⑩婴儿痉挛症。

肯定本病诊断需具备1条主要特征，或2条次要特征，或1条次要特征和2条辅助特征。可能诊断需具备1条次要特征和1条辅助特征，或3条辅助特征。可疑诊断需具备1条次要特征，或2条辅助特征。皮肤和眼底表现典型时可不需组织学证据。

本病需与原发性癫痫、弓形体脑病、Fahr综合征等相鉴别。

五、治疗及预后

治疗原则为对症处理、防治并发症。有癫痫发作者给予抗癫痫药，婴儿痉挛症可采用氢化可的松4～8mg/（kg·d），口服，2周后逐渐减量，有合并多囊肾者，应注意血压变化。另可给予丙戊酸钠、硝基安定等控制痉挛发作。皮肤血管纤维瘤可采用CO_2激光、磨削术或液氮冷冻等治疗。室管膜下巨细胞星形细胞瘤、肾血管平滑肌脂肪瘤可行肿瘤切除术。心脏横纹肌瘤随年龄增大有自发好转倾向，只有当出现药物治疗无效的心衰、心律失常时采取手术治疗（陈嵘，1997）。对有家族史者应积极提供遗传咨询，采用基因连锁分析亲代基因型，同时做好产前诊断。本病主要死亡原因为肾功能衰竭、心力衰竭、癫痫持续状态及呼吸衰竭等并发症。

（孙　琳）

参考文献

1. 王忠诚．神经外科学．武汉：湖北科学技术出版社，1998
2. 段国升，朱诚．手术学全集．神经外科卷．北京：人民军医出版社，1995
3. 张云亭，于荣溥，罗汉超．中枢神经系统与头部疾病影像诊断图谱．天津：天津科学技术出版社，1998

4. 李大年，宋世成，张遵英，等．原发性颅底凹陷症——附3例报告．中华内科学杂志，1962，10（7）：429
5. 巩若箴，周存升．原发性颅底凹陷症的CT表现及径线测量．中华放射学杂志，1997，7:634
6. 孙新芬．结节性硬化症．国外医学皮肤性病学分册，1996，22:273
7. 张海鸥，张淑琴，饶明俐，等．结节性硬化的临床、病理及超微结构观察．中风与神经疾病杂志，1995，12:224
8. 何雁，戴建平，高培毅，等．结节性硬化神经影像表现的再认识．临床放射学杂志，1998，17:325
9. 陈嵘．结节性硬化症．国外医学内科学分册，1997，24:153
10. Bindal AK，Dunsker SB，Tew JM Jr．Chiari I malformation：Classification and management．Neurosurgery，1995，37（6）：1069
11. Klekamp J，Batzdorf U，Samii M，et al．The surgical treatment of Chiari I malformation．Acta Neurochir（Wien），1996，138（7）：788
12. Ranjan A，Cast IP．Symptomatic subdural hygroma as a complication of foranen magnum magnum decompression for hind brian herniation（Arnold－Chiari deformity）．British J Neurosurg，1996，10（3）：301
13. Fischer EG．Posterior fossa decompression for Chiari 1 deformity．including resection of the cerebella tonsils．Childs Nerv Syst，1995，11:625
14. Goel A，Achawal S．The surgical treatment for Chiari malformation associated with atlantoaxial dislocation．Br J Neurosurg，1995，9:67
15. Menezes AH．Primary craniovertebral anomalies and hindbrain herniation syndrome（ChiariI）：data base analysis．Pediatr Neurosurg，1995，23:260
16. Smoker WR．Craniovertebral junction：nomal anatomy，craniometry，and congenital anomalies．Radiographics，1994，14:255
17. Crino PB，Henske EP．New developments in the neurobiology of the tuberous sclerosis complex．Neurology，1999，53（7）：1384

第二十七章 营养缺乏性疾病

第一节 概 述

各种原因引起的营养物质缺乏，尤其是特定营养物质（如维生素）缺乏，可影响中枢神经及/或周围神经的某些功能或造成病理损伤，产生一些神经精神症状。营养物质的缺乏通常以某种为主，可同时伴有几种物质联合缺乏。引起营养物质缺乏的原因有摄入不足、消耗过多以及生理需要增加等。内脏器官如肝、胰等病变可引起某些体内所需物质的代谢异常。

对此类疾病应注意下列问题：①同一患者可因营养不良或吸收障碍而使多种营养物质缺乏同时存在；②营养缺乏可与潜在毒性物质（如酒精）的摄入同时发生，这样毒性物质的神经毒性作用和特异的营养缺乏的症状难以区别；③数种营养缺乏性疾病，如 Marchiafava－Bignami 病、中央脑桥溶解症和 Strachan 综合征缺乏特征性生化异常；④某些综合征的发生不能单纯从营养学的角度解释。除了以慢性进行性方式发病外，当处于某种应急状态或对缺乏物质需要量增加时，疾病可呈急性发展。如酒精中毒致维生素 B_1 耗竭，此时静脉给予葡萄糖，因增加了维生素 B_1 依赖性碳水化合物的代谢可诱发急性 Wernicke－Korsakoff 综合征。如给予无症状性维生素 B_{12}缺乏症患者，一氧化氮可引起急性脊髓神经病。另外，突然改变组织渗透压，如快速纠正低钠血症导致中央脑桥溶解症；⑤同一种营养缺乏对患者的影响并不一定相同。在部分患者，维生素 B_1 缺乏可引起毛细血管增生、瘀斑、中枢神经中线结构核团小胶质细胞变性，而在另一部分患者则引起周围神经轴突变性。数种营养物质缺乏的临床症状和体征相互重叠，临床鉴别困难，例如维生素 B_{12}、烟酸缺乏均可引起脑病；维生素 B_{12}、维生素 E 缺乏可造成脊髓神经病，而 B 族维生素缺乏均可导致周围神经病；⑥随着经济发展、生活水平提高，营养缺乏性疾病易被忽略。实际上，发达国家营养缺乏性疾病的发病率远比想象的高。在美国，老年住院患者维生素 B_1 缺乏为 17%，急诊老年患者维生素 B_{12}缺乏者 5%～14%。27%的老年患者在住院期间有蛋白质能量营养不良（protein－energy malnutrition，PEM）；⑦数种遗传性酶缺陷病，虽无维生素缺乏，给予维生素治疗有效。如叶酸、维生素 B_{12}、维生素 B_6 治疗高半胱氨酸血症，维生素 B_1 可治疗 Maple 糖尿病。

（陆 伟）

第二节 维生素 B_1（硫胺素）缺乏病

在维生素 B_1 的结构式中含有硫和氨基，所以又称硫胺素。因不能在中枢神经系统中合成，而必须从血中供应，并通过血脑及血脑脊液屏障进入脑内或脑脊液中。脑细胞具有摄取和释放硫胺素的系统，并借肠道及肾脏调节全身的硫胺素水平。硫胺素在未研磨过的

各类谷物中含量最为丰富。进入体内后，肝及脑的硫胺素焦磷酸激酶很快将其转化为活性的焦磷酸硫胺素（thiamine pyrophosphate，TPP）成为一种重要的辅酶。TPP 除了参与丙酮酸氧化脱羧作用外，还可能在神经传导中起一定的作用。TPP 或其衍生物三磷酸硫胺素聚集于周围神经的膜中，可能对乙酰胆碱的合成起作用。

硫胺素缺乏引起脚气病（beriberi）多见于灾荒饥年；而由于急慢性酒精中毒引起的硫胺素缺乏性疾患如 Wernicke 脑病及酒精中毒性周围神经病也并不少见。

一、Wernicke 脑病

Wernicke 脑病（Wernicke encephalopathy，WE）本病由 Wernicke1881 年首先描述，后知是由于酒精中毒引起硫胺素缺乏所致。呈急性或亚急性发病，主要累及中脑上部灰质及下丘脑包括乳头体，出现充血和点状出血以及毛细血管增生等病理改变。临床以精神意识障碍、共济失调及眼外肌瘫痪为特征。如同时发生记忆力和定向力严重障碍，以及幻觉、妄想等精神症状常称谓 Wernicke－korsakoff 综合征。

（一）病因及发病机理

一般认为，该病的主要原因是维生素 B_1 缺乏，导致体内焦磷酸硫胺素减少，因而影响了丙酮酸脱氢酶及转酮酶等酶的催化作用，使糖代谢受到抑制，血中丙酮酸累积过多、导致神经系统中毒。亦有人认为，维生素 B_1 缺乏会使细胞膜对 Na^+ 的通透性增加，从而功能失常而致病。此外，血中丙酮酸和乳酸的增加可引起小动脉高度扩张，进而造成中枢神经系统小出血。

酒精中毒造成维生素 B_1 缺乏的原因有：①酒精代谢消耗维生素 B_1 储备；②酒精影响小肠对维生素 B_1 的吸收；③偏食或进食不足，造成维生素 B_1 摄人不足。

（二）病理改变

病理主要损伤第 3、第 4 脑室和大脑导水管周围区域以及乳头体。大体标本可见周围脑室及导水管的灰质，丘穹窿、丘脑及下橄榄核有点状出血，因此 Wernicke 最早在病理上称作急性上部出血性灰质脑炎（acute superior hemorrhagic policencephalitis）。这些区域也可见出血性坏死或软化灶，均属陈旧性损伤。光镜下，急性期的特征性改变为毛细血管增多及扩张，血管内皮及外膜细胞数目增多变厚。乳头体毛细血管扩张变厚尤其显著。神经细胞变性，脊髓纤维尤易损伤。此外，下丘脑前部及视交叉也受损并有严重胶质增生。晚期病理变化，根据损伤程度和生存时间而不同。最严重者组织完全坏死，并可形成一个囊腔。神经细胞不同程度脱失，特别是围绕乳头体者有髓纤维严重消失以及反应性小胶质细胞、组织细胞及巨噬细胞增多。陈旧损伤区域显著胶质增生，可见含有含铁血红素的巨噬细胞，表明以往有过出血。小脑蒲肯野细胞脱失，颗粒细胞呈片状缺失，星形细胞增多，分子层变薄，且皆见于前（上）蚓部。

出现 korsakoff 综合征者，大体可见乳头体皱缩，镜下可见严重的神经细胞脱失和胶质纤维增生。

（三）临床表现

典型的患者症状常突然发生，表现为精神和意识障碍，小脑共济失调和眼球运动障碍三联征。另外，约半数患者可同时伴有多发性神经病。故亦称之为 Wernicke 四联征者。眼球运动障碍和共济失调可在精神症状发生的前几天出现。

1. 精神和意识障碍　表现为定向障碍、计算困难、幻觉、妄想、躁动或抑郁。近事遗忘和虚构等，与乳头体受损有关。由于伴有虚构和遗忘，而与柯萨可夫精神病相似，且后者在治疗后长期存在。另外，尚可有反应迟钝、精力不集中，头痛、失眠、昏睡或昏迷等症状。意识障碍主要是脑干网状结构受累所致。

2. 眼球运动障碍　有多种多样的眼球运动障碍，系因展神经、动眼神经和下丘脑受损所致。以外展运动障碍最多见。其次为垂直运动障碍和凝视麻痹。可有眼球浮动，瞳孔缩小和对光反应异常。患者常伴有水平眼球震颤，也可有垂直眼球震颤，眼睑下垂和核间性眼肌麻痹，偶有辐凑障碍。

3. 小脑共济失调　系延髓前庭神经核和小脑受损所致，而小脑蚓部受损较半球为重。故表现躯干和下肢共济失调明显。可有自发性水平或垂直眼震、少数为旋转性眼震。语言障碍极少见。

4. 多发性神经病　表现为四肢肌无力与肌肉疼痛。感觉异常可有套样深浅感觉障碍。腱反射减弱或消失。可有足下垂、腕下垂和小腿肌萎缩、亦可有四肢植物神经症状，如手足多汗、发红等。

5. 其他表现　可有体温降低、低血压、直立性低血压、抗利尿激素分泌异常和其他慢性酒精中毒的表现。

（四）实验室检查

1. 化验检查　血中丙酮酸增高，血清维生素 B_1 含量降低，转酮酶活性亦降低，肝功能异常。

2. 心电图　有脚气病性心脏病或酒精性心肌病时，心电图可有 ST 段降低或 T 波降低或倒置。

3. B 超　可有慢性肝病，肝硬化或脂肪肝。

4. 脑电图　多为弥漫性节律变慢，亦可出现 θ 波爆发。

5. 诱发电位　可有体感，听觉和视觉诱发电位异常。表现各峰间电位延长。随着病情加重，阳性越高。有些患者早期即出现异常。

6. 影像学　部分患者可有皮质萎缩和脑室扩大等脑萎缩改变。

（五）诊断和鉴别诊断

根据饮酒史、典型症状和体征，血清丙酮酸测定等诊断不困难。但尸检证实生前有典型三联征的患者仅占少数。即只根据有典型的三联征来确诊，有相当多的 WE 会被漏诊。因此，当有 WE 的病因，又出现无法解释的神经精神症状、眼症或共济失调时，即应警惕本病的可能。

鉴别诊断：应排除脑血管病、脑瘤、多发性硬化及散发性脑炎等。若诊断困难时，可用大剂量维生素 B_1 作诊断性治疗。

（六）治疗和预防

1. 应立即给予注射维生素 B_1 治疗，50～100mg 静脉注射或肌内注射。以后 50mg/d 口服或肌注，持续 3 天。但有人主张大剂量维生素 $B_1$400～600mg/d，肌注。重症患者应同时给予烟酸和其他 B 族维生素。大多数患者治疗后眼症迅速消失，继之共济失调改善，但精神症状恢复缓慢，甚至有部分患者留有后遗症而转为柯萨可夫精神病。

2. 维生素 B_1 是糖代谢的辅助因子，因此在应用维生素 B 之前，应用葡萄糖可能促发

WE。因此在任何维生素 B_1 缺乏的人，包括不明原因和昏迷患者，在静注葡萄糖之前，应先给予维生素 B_1 50～100mg，肌注或静注。否则给糖后，可使患者陷入昏迷，甚至引起呼吸心跳停止。

3. 皮质激素可阻碍丙酮酸氧化，因此，WE 患者不宜应用。注意维生素 B_1 和其他 B 族维生素的补充，避免酗酒，逐渐戒酒是防治酒精性 WE 所必需的。另外，患者常有叶酸、吡哆醇、烟酸、镁、钙、钾、锌和磷酸盐的缺乏，应给予多种维生素与矿物质的补充。

二、柯萨可夫精神病

柯萨可夫精神病（korsakoff psychosis，KP）是 Wernicke－korsakoff 综合征的慢性期。WE 代表急性期，KP 代表 WE 的慢性持续过程。大多数 WE 患者如超过 48～72 小时不能迅速恢复，则将留有 KP。

（一）临床表现

主要是记忆力障碍。不仅形成新的记忆障碍（顺行性遗忘），而且对过去的事记忆也有损害（逆行性遗忘）。因为患者近记忆力障碍最严重，故患者常有时间、地点定向力障碍。患者对较远事情的记忆则相对完整。虚构症是早期突出的典型表现。患者常不知记忆力缺陷，并将其置之度外。

（二）治疗

KP 的精神障碍在用维生素 B_1 治疗后并无改善。但所有 KP 的患者均应给予维生素 B_1 以治疗可能同时存在的 WE，以防止遗忘的进展。KP 若出现交感神经兴奋或焦虑、出汗和失眠等时，可用 β－受体阻滞剂和可乐宁治疗，改善症状。

三、脚　气　病

脚气病（beriberi）系由于硫胺素摄入不足而引起的四肢对称性周围神经瘫痪。

（一）病因

由于摄取的食物中缺乏足够的硫胺素而致病，常见于灾荒年饥饿营养不良者。此外，因酒精属净热量食品，嗜酒者所需硫胺素量增加，久之，引起硫胺素相对不足而发病者称酒精性多发性神经病（alcoholic polyneuropathy）。

（二）病理

累及周围神经系统中的运动，感觉及植物神经纤维，且远端受损尤重。以轴突病变为主，髓鞘呈继发性脱失，严重者脊髓前角细胞有不同程度的继发性尼氏体溶解。肌肉呈下神经元性变性，以手腕手指，足踝足趾的伸肌损害最重，湿型患者，皮肤及皮下组织水肿。右心室扩大，心肌变性而横纹肌消失和肌纤维肿胀。肝、脾慢性静脉郁血。

（三）临床特点

多发性发病，四肢呈弛缓性瘫痪，各肌腱反射消失，四肢末梢感觉异常或缺失，呈手套袜型分布，常有心脏损害。如果病程较缓慢，无水肿，心脏也无损害者称为“干型”脚气病。踝部以下水肿，并可向上蔓延至胸部或全身则称“湿型”脚气病。血中丙酮酸水平增高。

（四）诊断

根据四肢对称性下运动神经元瘫痪及末梢型感觉障碍不难诊断为多发性神经病，若全身营养不良及水肿显著以及血中丙酮酸水平增高，且补充硫胺素后症状好转，更有利于诊

断。成人有慢性嗜酒者应考虑本病，但须注意和某些金属中毒所致多发性神经病鉴别。

(五) 治疗

主要给予硫胺素，以及其他B族维生素，改善全身营养状况。瘫痪肢体应采用理疗、按摩及针灸治疗。注意改善心脏状况。早期治疗预后良好。嗜酒者应忌酒。

（陆　伟）

第三节　亚急性联合变性

亚急性联合变性（subacute combined degeneration）又名维生素 B_{12} 神经病，是由于维生素 B_{12} 缺乏所致。多见于40岁以上的成人。男女皆可患病。主要在脊髓后索、侧索及周围神经发生缓慢进展的退行性变。临床上呈现进行性感觉性共济失调、痉挛性瘫痪、深感觉障碍及周围神经损害的体征，并常伴以恶性贫血和无胃酸。

一、病因及发病机制

维生素 B_{12} 因分子中含钴，因而又称钴胺素。食物中的 B_{12} 需结合在蛋白质上，在胃中经酸水解或在肠内经胰蛋白酶，使其与蛋白质分开，然后和胃黏膜细胞分泌的一种特异糖蛋白所谓"内因子"（intrinsic factor，IF）结合，在回肠远端吸收，通过回肠黏膜时，维生素 B_{12} 与IF解离，同血浆中的转钴胺素Ⅱ＜transcobalaminⅡ，T（Ⅱ）＞结合，形成 B_{12}－T（Ⅱ）复合物。该复合物经血液运输，可与细胞表面受体结合进入细胞转化变为羟钴胺素。甲基钴胺素或5'脱氧腺苷钴胺素，前者可以转化为后二者，多储存在肝中。甲基钴胺素参与同型半胱氨酸的甲基化反应，生成蛋氨酸和四氢叶酸。5'脱氧腺苷钴胺素催化甲基丙二酰CoA转变为琥珀酰CoA。维生素 B_{12} 缺乏可导致甲基四氢叶酸、半胱氨酸和甲基丙二酸尿症。脂肪酸的合成也受影响，支链脂肪酸合成增加，神经髓鞘的正常合成转化受到干扰，正常细胞膜的结构可能被破坏，神经髓鞘出现变性退化，此为神经系统损伤的主要机制。也有学者认为神经系统损伤主要是由于维生素 B_{12} 的依赖酶（蛋氨酸合成酶，methionine synthetase）失活，使蛋氨酸生物合成减少所致。

近年研究提示脊髓亚急性性联合变性有自身的免疫学发病基础。自身遗传素质可能起重要的作用。自身免疫功能紊乱，可产生胃壁细胞抗体或内因子抗体，胃黏膜淋巴细胞浸润，影响胃的泌酸功能和内因子的分泌。在自身免疫萎缩性胃炎患者中，抗IF免疫球蛋白可能与维生素 B_{12} 的选择性吸收障碍关系密切。消化道疾病、胃肠道切除术后都均可直接影响维生素 B_{12} 的吸收而致病导致维生素 B_{12} 缺乏。有资料表明部分胃切除患者15%有显著的血清维生素 B_{12} 含量下降。先天性内因子缺乏或转运钴胺素代谢紊乱，均可影响维生素 B_{12} 的代谢过程。亦有报道母乳喂养的婴儿，由于母亲摄人维生素 B_{12} 过少而致婴儿发病。

二、病理改变

病变主要在脊髓后索及侧索中的锥体束。以中胸段脊髓受损最早也最严重，越向颈段病损越轻，上颈段脊髓只有后索受到损害，特别是在薄束。下腰段脊髓只累及锥体束。多先在后索的中心白质中有一卵园形苍白区，并向周围扩展，以后累及侧索，严重者除皮质不受损外，白质包括后索、锥体束及脊小脑束等均被累及。损害区域髓鞘肿胀，断裂而脱

失，然后轴突随之变性。以往曾认为 B_{12}缺乏只引起脱髓鞘，并且动物实验也有同样的发现，现已证明 B_{12}缺乏可造成轴突变性。早期治疗可获得完全恢复者，说明病变可停止在一定阶段，此时轴突可能仅小部分受损，至于髓鞘已经脱失是否又能再生，尚无定论。在病变过程中，可有星形胶质细胞反应。急性期，星形细胞体轻度肿胀，突起变厚，数目增多；更慢性发展者，先在受损早的区域胶质纤维增生，而近期病变区域胶质增生则不明显。少数患者脑部白质中血管周围有小的界限不清晰的脱髓鞘灶，可见于冠状放射，但不损害内囊、大脑脚及脑桥上下行走的传导束。病变特点和脊髓所见相似。此外可见毛细血管及小动脉出血及纤维化。

维生素 B_{12}缺乏是否引起周围神经病变性有过争论。早期的研究提示有节段性脱髓鞘，较近期的报道则认为主要是轴突变性。肌肉活检可发现轴突终末前部及终板有异常。

有恶性贫血时，骨髓中巨幼红细胞增生占优势。周围血中呈高色素巨红细胞贫血，出现带核红细胞。

三、临 床 表 现

男女均可累及。一般中年后起病(20～70 岁)。病情逐渐加重。主要是脊髓后索、皮质脊髓束和周围神经损害的表现，也可有视神经损害。可有精神症状和脑部症状，但较少。

最常首先出现的症状为周身乏力和对称性肢体远端的麻刺、烧灼、发冷等感觉异常，尤以下肢为甚。感觉异常可向上伸展到躯干，在胸腹部产生束带状感觉。脊髓侧索变性时出现两下肢无力或瘫痪，肌张力增高，腱反射亢进和锥体束征阳性。后索变性时，下肢振动觉和位置觉等深感觉减退。因深感觉障碍产生不同程度的下肢共济失调，肢体动作笨拙，行走不稳，容易跌倒，闭目或在黑暗行走时更为明显，肌张力和腱反射减退或消失。晚期有括约肌症状。周围神经变性时，产生手套或袜子样分布的浅感觉减退或消失，腓肠肌压痛和肢端无力等。临床体征的程度根据病变对周围神经、后索及锥体束影响的相对严重度而定。

脑神经中除了视神经病变所表现的暗点、视力减退或失明外，一般不受影响。约 5%患者有视神经损害。

少数患者出现猜疑、妄想、躁狂，后期有嗜睡、谵妄、痴呆、Korsakoff 综合征，或严重情绪低落，甚至出现忧郁等精神症状。

部分患者有胃酸缺乏。一部分患者有轻度或严重的贫血，偶尔周围血象正常，但骨髓中有恶性贫血的表现。可有轻微的舌炎，心慌、头昏、双下肢乏力和轻度浮肿。有胃肠道疾病伴发时，有食欲减退、便秘或腹泻等。

早期进行治疗者，神经症状大多恢复。肢体瘫痪已逾两年以上者疗效较差。

四、辅 助 检 查

(一) 血象和骨髓象

贫血大多较严重，属大细胞正色素性贫血。MCV 增高，MCHC 正常，中性粒细胞分叶核过多，骨髓红细胞增生显著，有巨幼红细胞，粒：红比例降至 1:1。血象和骨髓象均提示巨幼细胞性贫血。

(二) 胃液分析

进行快速组织胺试验，做胃液分析可发现抗组织胺胃酸缺乏。抗体测定部分患者血中可检测到抗胃壁细胞抗体或IF抗体。

（三）Schiling 试验

口服放射性核素^{57}Co标记的维生素B_{12}，测定其在尿、便中的含量，对确定维生素B_{12}缺乏的原因很有意义，是较为敏感的检测方法。正常人吸收量为62%～82%，尿排量为7%～10%。

（四）血清维生素B_{12}测定

正常含量为140～900ng/L。当低于100ng/L时，有诊断意义。

（五）尿甲基丙二酸测定

由于维生素B_{12}缺乏，甲基丙二酰CoA不能转化为琥珀酰CoA，患者尿中甲基丙二酸含量增高，故测定尿中甲基丙二酸，可进一步支持该病诊断。目前尚缺乏简便准确的测定方法。

五、诊断与鉴别诊断

根据中年发病，亚急性或慢性病程，有典型脊髓后索损害的症状和体征伴有精神症状，智能减退，周围神经及视神经损害，血清维生素B_{12}水平低，胃吸收不良及贫血的改变，结合Schilling试验及其他辅助检查，一般不难作出诊断。但疾病早期，尤其是神经症状早于贫血出现时，诊断有一定困难。需注意与以下疾病鉴别：①脊髓压迫症：早期可单纯出现神经根刺激症状，并持续较长时间，感觉障碍呈上行性发展。一般从一侧开始，脊髓后索、侧索均可受累。表现为Brown－Sequard综合征，后期呈横贯性损害，有括约肌功能障碍，无脑及视神经损害。脑脊液蛋白升高，脊髓MRI造影有助确诊。常见病因有髓内、外肿瘤、颈椎骨关节病、颈椎管狭窄等；②多发性硬化：起病急，有明显的缓解与复发交替出现的病史。首发症状多为视力减退或复视。眼球震颤，小脑征，锥体束征，后索功能障碍，无对称性周围神经损害的表现，脑脊液检查，诱发电位，头颅CT和MRI均有助于诊断；③周围神经病：中毒、炎症、营养缺乏、血管疾病等引起的周围神经病可有四肢远端感觉障碍，类似脊髓亚急性联合变性中的周围神经损害。但一般无后索或侧索的改变，无维生素B_{12}缺乏，结合病史，不难鉴别；④脊髓痨：脊髓后根及后索受累，出现变性萎缩。阿－罗瞳孔是较具典型的体征。结合患者有冶游史，梅毒血清学阳性可以鉴别。

六、治　疗

严重者不经治疗神经系统症状会持续加重，甚至死亡。充分治疗后，贫血症状一般在数天或数周内明显改善，神经系统功能的改善较为缓慢。一般2个月可见有提高。治疗时采用维生素B_{12}500～1 000μg每日或隔日肌内注射1次，连续2周，以后改为100～200μg每日肌内注射1次或每周2～3次，3个月后小剂量维持，部分患者须终生用药。不能耐受肌注者，可口服用药。此外，需加强营养补充维生素B_1、维生素C及其他神经营养药。在发病3个月内进行充分治疗，常可获得完全恢复，病程后期则疗效甚差，故早期诊断，早期治疗对该病预后极为重要。除药物治疗外，对受累肢体应加强功能锻炼，进行理疗和康复治疗，对易患者应及时消除易患因素或进行预防性治疗。

（陆　伟）

第四节　脑病合并内脏脂肪变性（Reye综合征）

脑病合并内脏脂肪变性（Encephalopathy with fatty degeneration of viscera）又称Reye综合征。为婴儿及儿童时期的一种急性脑病，男女均可患病。本病首由Brain等于1929年报告，但详细的临床与病理改变由Reye等（1963）所描述。发病急速，以呕吐、抽搐、昏迷、肝功障碍、多数短期死亡为特征。发病与病毒感染有关。

一、病因及发病机制

病因及发病机制不清，大体有以下几种假说：①病毒感染。易感个体因病毒感染造成线粒体功能障碍是目前本病主要的发病机制。血清学检查发现与23种不同的先驱病毒感染有关，常见的有流感病毒B型、A型，水痘-带状疱疹病毒；少见的有腺病毒，柯萨奇病毒，EB病毒，风疹、麻疹、天花、脊髓灰质炎病毒等。②接触线粒体毒素。包括药物(水杨酸盐)、化学制剂（杀虫剂、除草剂）、黄曲霉毒素和毒性植物（肝毒性蘑菇)。认为在感染症状时期的儿童所用的水杨酸制剂与发病密切有关。③潜在的代谢性紊乱。尿素循环酶活性水平低者患病危险高。流行病学发现许多Reye综合征患儿有先天性代谢缺陷。氨、有机酸病、尿素循环障碍、碳水化合物代谢紊乱及脂肪酸氧化缺陷可导致与Reye综合征相似的临床症状。

二、神经病理和生理

主要组织学特点为星形细胞肿胀，神经元脱失、脑水肿，但无炎症迹象。细胞线粒体肿胀、多形变、糖原耗竭。肝脏线粒体功能紊乱致高血氨症，后者造成星形细胞肿胀、脑水肿和颅内压增高。

Manz及Colon曾观察了5例急性患者，均有显著的脑水肿，其中3例合并脑疝。皮质、基底节、间脑及脑干有急性多灶性或弥散性缺血性变或坏死，常呈层性分布。2例有小出血性梗塞灶和微出血。均无急性炎性细胞浸润。Partin（1987）为3例患者在急性期施行颅骨切开减压术以及在恢复期取脑活检观察，见急性期时神经元线粒体呈多形性改变。急性期见髓鞘广泛性空泡形成。此外，可见一些非特异性的改变如晶体样及纤维样内包涵体以及神经元内有脂褐质。

肝脏肿大，肝细胞内脂肪空泡化；肾脏水肿，远曲小管脂肪变性。在死亡的病例中常见肝坏死。

三、临床表现

发病年龄5～14多见，罕见于新生儿和18岁以上。男女性别无明显差异。

（一）前驱症状

发病开始常有发热、咳嗽、流涕、咽痛等上呼吸道感染症状或有消化道症状。当这些症好转或持续几天后，患者突然出现病情恶化。发生顽固性呕吐或吐出咖啡样胃内容物，并可伴有或少尿或无尿，以及心律失常等症状。

（二）神经症状

上述前驱症状后数天或2~3周（平均3~5天）病儿很快出现精神异常和意识障碍，如躁动不安、多动，或嗜睡、木僵、谵妄便很快转入昏迷。有的可出现持续的痉挛发作，抗癫痫药物常不能控制。一般呈曲肘、握拳、伸腿的特殊姿势。也可出现手足抽搐样发作或破伤风样痉挛发作。随着昏迷程度的加深，病儿可出现去大脑强直状态，神经系统检查可有脑膜刺激症、锥体束征和其他局限性神经功能障碍的临床表现。此时，由于脑水肿进一步加重可引起广泛性的脑细胞坏死或脑疝的发生。

（三）其他症状

由于本病是多脏器受累，因此，临床表现也是多样的。如肝脏脂肪浸润可使肝脏肿大，肝脾功能明显障碍。心肌受损可出现心律失常，心功能衰竭；肾脏受损可出现少尿、无尿。晚期患者可因广泛性脑损害或脑疝发生而致呼吸不规则。

患者常于出现神经症状后1~2天内死亡，其死亡率高达50~100%，如能及时诊断与治疗，可使其死亡率有所下降。存活的患儿常有明显的智力障碍，癫痫和偏瘫等后遗症。Hurwitz将本病的发展过程分为0~5期：

0期：患者清醒，病史和实验室发现符合本综合征，临床无症状。

1期：呕吐、嗜睡、昏睡。

2期：不安、激越、定向力障碍、谵妄、过度换气、瞳孔扩大、腱反射亢进、巴彬斯基阳性。

3期：反应迟钝、昏迷、去皮层强直，对伤害性刺激无适当反应。

4期：深昏迷、去大脑强直、瞳孔散大固定、前庭眼反射消失。

5期：惊厥、迟缓性瘫痪、深反射消失、瞳孔反射消失、呼吸停止。

四、实验室检查

实验室检查可有白细胞总数增高，中性增多；血清谷丙转氨酶、谷草转氨酶及门冬转氨酶均增高，凝血酶原时间延长，血氨增高；血尿素氮增高，血糖降低；氨基酸血尿，尿中有蛋白及红细胞；常有代谢性酸中毒，以后可转为呼吸性碱中毒。脑脊液压力增高，细胞及蛋白含量正常，糖随血糖而降低。昏迷时脑电图显示弥散性慢波。CT可示脑水肿或正常。

五、诊断与鉴别诊断

根据先出现上呼吸道或胃肠道的前驱症状，数日后突发颅压升高症状群、肝大及肝功异常、高氨血症本病不难确诊。对于非典型的病例经皮肝活检可排除代谢病和肝中毒。美国疾病控制和预防中心（CDC）的诊断标准为：①具有意识水平改变的非炎性脑病；②肝活检示肝脂肪变伴有肝功异常，或ALT、AST和/或血氨水平高于正常3倍；③应注意和病毒性脑炎、脑膜炎、硬膜下血肿鉴别。

六、治　疗

本病无特异性治疗。治疗关键在于尽早确诊，及时降低颅内压，消除脑水肿和纠正凝血酶原时间。纠正和预防代谢紊乱，特别是低血糖和高血氨十分重要。

控制脑水肿一般采用甘露醇静脉速滴并辅以地塞米松静滴；给维生素K纠正凝血酶原时间；对血氨增高可采用换血疗法，按患儿大小分次交换新鲜肝素化血液20~50ml，总

换血量为患儿总血量的 70% ~ 75%，每次换血给予鱼精蛋白以防肝素的副作用。腹膜透析可恢复血液的渗透压，电解质紊乱以及血糖等变化，对于抽搐以及呕血者应对症处理。

（陆 伟）

临床病例讨论

病历摘要 男性，12 岁。因发热、头痛、呕吐 3 天，四肢抽搐伴意识障碍 12 小时入院。入院前 3 天无明显诱因地出现发热（38.5℃左右），头痛、恶心、呕吐，当地按“上感”治疗，头痛略减轻，但频繁呕吐不止。12 小时前开始发作性全身抽搐伴意识丧失及小便失禁，每次历时 3 ~ 5 分钟，约 30 分钟后能苏醒。3 小时前频繁抽搐发作、意识不清以“病毒性脑炎”收入院。入院检查：体温 39.5℃、脉搏 96 次/min、血压 113/68mmHg，中度昏迷。巩膜及皮肤无黄疸，心脏听诊正常，双肺呼吸音粗糙，腹软，肝脾未扪及。双瞳孔等大约 3mm，对光反应迟钝，双眼底视盘边缘模糊、静脉略充盈。四肢肌张力低，四肢坠落试验（+），双侧腱反射等叩（+），双侧 Babinski 征（+）。颈软，Kernig 征（-）。辅助检查：血 WBC 13.8×10^9/L，中性粒细胞 87%，淋巴细胞 13%。血生化谷丙转氨酶 879U/L，谷草转氨酶 1465U/L，LDH 3764U/L，CPK 2320U/L，BUN 22.6mmol/L，Cr 578μmol/L。血糖 3.2mmol/L，血、尿酮体（+），CO_2CP 17.8mmol/L。CSF 清，压力 380mmH_2O，细胞数 4×10^6/L，蛋白、糖、氯化物及脑脊液细胞学正常。颅脑 CT 发现脑室周围白质密度明显降低。

治疗经过 入院后给予物理降温、降颅压、抗生素、无环鸟苷及抗癫痫药物治疗，患者仍有频繁抽搐发作，体温持续不降。入院 2 天后昏迷加重，双眼球固定，瞳孔散大，呼吸深而不规则后骤停，抢救无效死亡。最后诊断：Reye 综合征。

讨论 Reye 综合征主要临床表现是脑症状，以脑水肿及其所致的脑干功能障碍为突出表现，而脑膜刺激征及脑脊液检查多为阴性。本例为 Reye 综合征的高发年龄期，在病程早期表现反复呕吐，以后发热、抽搐昏迷。病程后期昏迷进行性加深，瞳孔散大，呼吸骤停，提示严重脑水肿、高颅压及脑疝形成，为典型的脑病表现。患者多项化验检查提示有肝、肾功能异常，水电解质紊乱及酸中毒等，说明有多系统损害，诊断 Reye 综合征应无疑。由于此病常是神经系统症状先于肝的症状和病变，故病人肝脏多不大或仅略大，且一般无黄疸，临床上对肝病极易忽略而漏诊。常被误诊为各种脑炎或脑膜炎、中毒性痢疾，以及并发于重症肺炎、败血症的中毒性脑病。本综合征目前尚无特殊治疗方法，能否抢救生命在于迅速确诊。对于“临床表现是脑病，生化改变是肝病”的患者，应警惕 Reye 综合征的可能，必要时作肝穿刺以及时诊断。

（王翠兰）

第五节 烟酸缺乏病

烟酸缺乏病又称 Pellagra 病或糙皮病，1937 年发现烟酸缺乏是本病的病因。人类机体可合成内源性烟酸，但必需外源性摄人才能避免烟酸缺乏。动物肉、肝脏、花生、咖啡和茶叶含有烟酸。

一、病因和发病机制

因玉米的烟酸和色氨酸极低，糙皮病主要流行于以玉米为主食的地区。另外酒精中毒和长期使用异烟肼也可造成烟酸缺乏，有服用丙戊酸致烟酸缺乏的报道。烟酸转化为烟酰胺，后者作为烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（NAD）的基本成份是维持细胞功能和代谢必需的。NAD（辅酶Ⅰ）经磷酸化为 NADP（辅酶Ⅱ），也是色氨酸代谢的最终产物。约 200 多种酶依赖 NAD 和 NADP 进行氧化和还原。这些酶参与碳水化合物、脂质和氨基酸的合成和分解，因此烟酸缺乏可影响多种脏器、系统的功能，临床表现多样。

二、病理改变

皮肤病理改变包括血管扩张、上皮内层细胞增生和血管周围淋巴细胞渗出；皮肤过度角化和萎缩；消化道黏膜水肿、发炎，后期萎缩；舌炎和舌萎缩是特征改变。神经系统病理改变见于脑、脊髓和周围神经。脑部神经元呈中央性尼氏体溶解，脊髓前角细胞也有同样的改变。脊髓后索、脊小脑束及锥体束变性，中枢和周围神经纤维呈斑片状髓鞘脱失和轴突变性。

三、临床表现

流行病学调查发现糙皮病发病有季节性，春季和夏季多见。本病起病缓慢，偶可急性起病。主要累及皮肤、消化和神经系统。典型的烟酸缺乏症有 3 组（3D）症状：皮炎（dermatitis）、腹泻（diarrhea）、痴呆（dementia）。早期症状无特异性。患者表现乏力、懒散、厌食，不久出现典型皮肤损害、胃肠道症状和神经精神症状。

（一）皮肤改变

皮损多在手背、手腕及足背、鼻尖、面颊、前额、颈部等暴露部位，对称性分布。表现为光敏性皮炎，皮肤变得粗糙、变厚、褐色素沉着、水疱、剥脱。患者可有痒、痛感。

（二）胃肠道症状

胃炎和胃黏膜萎缩使患者主诉厌食、恶心、胃部不适、腹痛；舌炎引起舌体红肿、溃疡及疼痛；肠炎导致患者水样便，偶尔呈血性或黏液样便。

（三）神经系统症状

多累及周围神经而出现四肢对称性迟缓性瘫痪，腱反射减退或消失，肌张力降低，四肢呈末梢型感觉缺失。脊髓损害并不少见，可有肢体痉挛性瘫痪、深感觉障碍和锥体束征阳性。脑部受累早期表现有抑郁、焦虑、激惹和精力不集中；后期出现定向力障碍、意识混乱、谵妄、痴呆，最终患者呈昏迷、木僵状态。

酒精中毒所致烟酸缺乏可呈急性脑病状，患者出现痴呆、意识混浊，肢体肌张力增高或呈广泛性强直，并有强握和吸吮反射，约 50% 伴有腹泻，30% 有舌炎，也有不同程度的脊髓和周围神经损害，常同时有维生素 B_1 和维生素 B_6 缺乏，补充烟酸疗效显著。常染色体隐性遗传性色氨酸吸收紊乱，可表现典型的糙皮病的临床特征，烟酸治疗有效。类癌瘤综合征（carcinoid syndrome）因色氨酸转化为 5-羟色氨，不能生成烟酸而造成烟酸缺乏。

四、诊　断

根据全身营养状态不良、舌炎、腹泻、皮肤损害及神经症状不难诊断。血清烟酸、色

氨酸和NADP浓度测定发现烟酸缺乏可进一步肯定诊断。尿中N－甲基烟酰胺和吡哆醇测定能反应烟酸缺乏，有利于诊断。24小时尿中N－甲基烟酰胺和吡哆醇合计排泄量少于1.5mg提示烟酸严重缺乏。

五、治　疗

口服烟酸或烟酰胺，能够有效地逆转糙皮病的临床症状。口服剂量每日300～500mg。部分由肌内注射给予亦可。因色氨酸转化为烟酸需要维生素B_6，故可同时给予。此外，维生素B_{12}等营养物质应同时补充。本病预防主要应建议合理多种杂粮配合食用，增加食用富含烟酸的食物，如肉类、肝脏、花生等。

（陆　伟）

第六节　维生素E缺乏病

维生素E在人体内的主要活性成分为α－生育酚（tocopherol,）是体内重要的脂溶性抗氧化营养素，富含于各种植物油和麦胚、种子。维生素E在小肠与乳糜颗粒同时吸收，通过门脉进入肝脏。在肝脏再生的维生素E在α－生育酚运转蛋白（α－TTP）的作用下与低密度和极低密度脂蛋白结合。维生素E主要储存于脂肪、肝脏和肌肉中。通过抗氧化、调节免疫和抗血小板作用等机制发挥生理作用。维生素E通过防止自由根氧化而保护细胞膜以免损伤，通过防止低密度脂蛋白的氧化等作用预防动脉硬化。

一、病因和发病机制

吸收不良、脂肪代谢障碍、进入肝循环受抑、α－TTP变异、β－脂蛋白缺乏等任何代谢阶段紊乱都可引起维生素E缺乏。下列患者易发生维生素E缺乏：低脂蛋白血症，（Bassen－Kornzweig syndrome）肝、胰脏病变，胆囊纤维化与原发性胆道闭塞、α－TTP缺陷、家族性维生素E缺乏、其他原因所致胆汁淤积症。妊娠时血浆维生素E水平升高，但未成熟儿因脂肪组织少，维生素E储存不足和维生素经胎盘运转障碍，维生素E水平较低。多数严重维生素E缺乏的患者有自幼严重的吸收不良和少见的家族性维生素E缺乏。常染色体隐性遗传的家族性维生素E缺乏是因位于8号染色体上α－TTP基因突变造成α－TTP缺陷阻碍维生素E与极低密度脂蛋白的结合所致。

二、病 理 改 变

维生素E缺乏导致轴突膜损伤，从而造成周围神经、脊神经节、后根和脊髓后柱的轴突变性。从表面看，维生素E缺乏所致脊髓的病理改变与维生素B_{12}缺乏所致的亚急性联合变性相似，但实际上维生素B_{12}缺乏的损伤是因后柱和侧索海绵状髓鞘脱失所致，而维生素E缺乏则引起脊髓后柱、脊神经节后根和克拉克柱的轴突肿胀、营养不良和星形胶质细胞增生。

Harding等1982报道两个成人因脂肪吸收不良20年以上，发生进行性神经病变，主要表现脊小脑变性及周围神经病，并且用维生素E治疗有效。Rosenblum等报道6例患慢性胆管郁滞性肝病的儿童，他们血清维生素E均降低，其中2例做了神经病理检查发现脊髓

后索中轴突营养不良（dystrophic axon），即轴突终端或终端前部变粗呈梭形胀大，镀银染色显示更清楚。此外，髓鞘脱失及周围神经中大而有髓纤维消失。Saito 等（1982）描述 1 例死于家族性肝内胆汁郁滞女孩神经肌肉疾患的神经病理，发现感觉节细胞的中枢及周围支轴突远端均有损害，脑干内的感觉核及动眼核、基底节、克拉克柱、后角及脊根节中的神经细胞脱失等现象。多数研究认为人或动物缺乏维生素 E 时，感觉神经细胞的中枢及周围支纤维出现逆死现象（dying back），且中枢支纤维变性较周围支纤维严重。

三、临床表现

患者逐渐出现腱反射减弱、消失，小脑性共济失调，皮肤感觉障碍，位置觉和震动觉异常，夜盲。少数患者有眼外肌瘫痪、骨骼肌无力、眼球震颤、眼睑下垂和构音障碍。后期可出现全盲、认知功能障碍、心律失常。棘红细胞增多症和色素性视网膜病主要见于 β－脂蛋白缺乏症。家族性维生素 E 缺乏症的表现型与 Friedreich 共济失调难以鉴别。实验室发现维生素 E 血浆水平降低，血浆维生素 E 浓度能准确的反应体内维生素 E 的含量。电生理发现感觉神经电位波幅降低、传导速度减慢，体感诱发电位异常。

四、治疗

早期治疗可使临床症状完全逆转。本病治疗主要应补给充分的维生素 E，同时治疗原发消化系统疾患。通常 400mg 每日 2 次可逆转和阻止病情发展，对于 β－脂蛋白缺乏症和家族性维生素 E 缺乏需 100mg/（kg·d）。对于口服吸收不良者可给予注射剂。

（陆　伟）

第七节　维生素 B_6 缺乏病

自然界中的维生素 B_6 有吡哆醇、吡哆醛和吡哆胺，它们组成维生素 B_6 族，均经肠道吸收，在体内经磷酸化成为相应的磷酸脂。作为多种酶的辅酶，维生素 B_6 具有广泛的生理作用。缺乏时可出现皮肤、血液和神经系统症状。

一、病因和病理

维生素 B_6 的每日需要量为 1～2mg。豆类、谷类种子、鸡肉、柑橘、西红柿、香蕉等丰含维生素 B_6，所以目前本病不多见。当消化道吸收不良、妊娠、发热及体内维生素 B_6 氧化代谢增高等情况下可造成维生素 B_6 缺乏。常用治疗结核病的药物异烟肼能与吡哆醛或磷酸吡哆醛生成一种腙的化合物，后者具有抑制磷酸吡哆醛为辅酶的作用。因此长期服用异烟肼，常引起多发性周围神经病而出现四肢远端感觉异常或缺失以及四肢远端肌力减弱。治疗金属中毒的药物青霉胺也能和磷酸吡哆醛化合生成无活性的噻唑衍生物，故服用此药可引起惊厥发作。有一种罕见的、隐性遗传性维生素 B_6 依赖性婴儿痫性发作。

维生素 B_6 是氨基酸代谢，特别是蛋氨酸和色氨酸代谢的辅酶。烟酸的生成需要色氨酸，因而吡哆醇缺乏可产生继发性烟酸缺乏，与原发性 pellagra 病表现相同。吡哆醇也参与神经递质如 5－羟色胺、肾上腺素、去甲肾上腺素、多巴胺、GABA、酪胺的合成。维生素 B_6 缺乏氨基酸分解代谢障碍，影响神经脂质和髓鞘的合成，造成周神经髓鞘脱失和

轴突变性是本病的主要病理改变。

二、临床表现

（一）临床表现

1. 周围神经病　主要见于长期大量应用异烟肼的患者。以四肢远端感觉丧失、无力和腱反射减低为特点。患者主诉肢端烧灼样和痛性感觉障碍。

2. 中枢神经症状　可表现为情绪抑郁、激越和意识混乱。婴儿缺乏维生素 B_6 可出现惊厥和痫性发作，严重者引起智能减退。Greenberg（1956）在猴实验中，饲以不含维生素 B_6 的食物 5～6 月，发现许多动脉内膜增生，酷似人类动脉粥样硬化的改变，此外，出现癫痫大、小发作及紫癜。

3. 其他症状　可引 pellagra 样对称性皮炎、口角炎、尿道炎，贫血等症状。

（二）辅助检查　①血清维生素 B_6 含量低于 20nmol/L。②色氨酸负荷试验，尿中黄尿酸排泄增加，为本病较特异的诊断。③脑脊液蛋白可能轻度增加。④脑电图：常有快活动，可有棘波，也可呈高度失律。婴儿维生素 B_6 依赖症示周期性高波幅和波，偶见尖波，CT 或 MRI 发现轻度脑皮层萎缩。

三、诊断和治疗

（一）诊断

主要根据：①血清维生素 B_6 含量降低；②色氨酸负荷试验结合脑电图改变；③有造成维生素 B_6 缺乏的病因存在及维生素 B_6 治疗有效。

（二）治疗

积极治疗原发病，补充适量维生素 B_6。轻者口服 30～60mg，病情重者 50～100mg 肌注或静注。维生素 B_6 依赖患儿需长期口服治疗。150mg/日可预防异烟肼造成周围神经病，一旦造成损伤补充维生素 B_6 不能完全逆转神经损伤。

（陆　伟）

第八节　叶酸缺乏病

叶酸（folic acid）是一种脂溶性维生素，在蔬菜、酵母、肝、肾、乳肉等中含量丰富，但烹调后易破坏。叶酸为一种抗贫血因子。人类缺乏后可引起类似恶性贫血现象。人体叶酸需要量为 50～100μg/d，较维生素 B_{12} 为多。在体内叶酸进入小肠黏膜绒毛膜上皮细胞，被叶酸还原酶还原为四氢叶酸，四氢叶酸是嘌呤类核苷酸和胸腺嘧啶核苷酸合成所必需的辅酶，此两种核苷酸是脱氧核糖核酸（DNA）和和糖核酸（RNA）组成所不可缺少的物质。当叶酸缺乏时 DNA 合成障碍，从而使迅速分裂的造血系统和胃黏膜发生病变，可并发神经系统损伤。我国北方地区叶酸缺乏发病率远比南方高。

一、病因和病理

叶酸缺乏的原因在于：①摄入量不足：食物中叶酸在肉类及绿色蔬菜中多，乳品和储存蔬菜中含量少。婴儿发育迅速，需要量多，而母乳叶酸含量少，容易造成供不应求。北

方吃储存蔬菜多。较南方发病率高；②吸收不良：小肠疾病可引起叶酸吸收障碍；③利用障碍：叶酸还原酶缺乏和长期服用抗癫痫药物（苯妥英钠、鲁米钠）、抗癌药物（氨苯蝶呤）等药物。抗癫痫药物引起叶酸缺乏的原因是由于该类药物的结构式于叶酸相似，因而发生竞争性抑制，在肠道中抑制了结合酶，使叶酸停留在不能被吸收利用的节段；④需要增加：常见于孕妇和小儿。

叶酸缺乏并发神经损害的发病原理，目前认为在神经元的代谢中叶酸发挥了很大的作用。由于叶酸是核蛋白 DNA 和 RNA 合成所必需的辅酶，在中枢神经系统内，叶酸缺乏或其代谢发生紊乱都可使 RNA 合成障碍，而 RNA 对蛋白合成具有重要作用。中枢神经系统蛋白合成速度快，由于神经元需要丰富的能量以及递质，致使神经元的能量缺乏及递质合成障碍，临床便出现神经系统损害的症状。至今尚无叶酸缺乏症较详细的神经病理学报告。

二、临 床 表 现

叶酸缺乏较严重者并发神经系统损害的表现：

（一）小脑与脊髓损害

叶酸缺乏可出现明显的眼球震颤、共济失调等小脑损害的症状。脊髓损害时出现四肢无力及深感觉丧失，闭目难立，体格检查腱反射亢进及巴彬斯基征阳性等亚急性脊髓联合变性的表现。

（二）周围神经病

叶酸缺乏时周围神经病变的特点为：肢体远端“手套”及“袜子”样感觉减退或消失、腱反射亢进迟钝，患者肢体远端可出现麻木、刺痛及烧灼感。肌电图显示神经元损害征象，电生理检查示感觉传导速度和运动传导速度均有迟缓。

（三）精神症状

叶酸缺乏时表现为易激动、健忘和失眠。当叶酸缺乏引起巨幼细胞性贫血时出现精神错乱，痴呆，定向力障碍。癫痫患者长期服用抗痫药引起叶酸盐含量减低时表现为精神迟钝、情绪淡漠、精力不足，语言减少，主动性。

三、诊 断

叶酸缺乏的可靠证据是测定血清叶酸，正常血清叶酸水平为 13.4～47.67nmol/L，如低于 6.8nmol/L 即可诊断为叶酸缺乏。

辅助诊断指标有组氨酸负荷试验呈阳性反应者有助于诊断。

在临床上对病因不明的多发性周围神经病，小脑及脊髓病，精神迟钝及痴呆，有器质性精神障碍和长期服用抗癫痫药物者，婴幼儿出现不明原因的精神、神经系统症状时，测定血清叶酸有助于鉴别诊断。

四、治 疗

除针对病因治疗外，叶酸缺乏并发神经系统症状时，给予叶酸 5～10mg，每日 2～3 次口服，一般 3～6 周或在临床症状恢复后停药。对于吸收不良或不能口服的患者，用甲基四氢叶酸 3～6mg，肌注，每日 1 次。同时给予维生素 B_{12}和维生素 C 辅助治疗。某些慢性疾病所致叶酸缺乏，如慢性溶贫、胃癌、严重肝病、尿毒症等需长期使用叶酸维持治

疗。长期使用苯妥英钠、异烟肼、氨甲蝶呤等药物时，应根据临床症状适当补充叶酸。

（陆 伟）

参 考 文 献

1. 刘菊香，维生素 B_6 缺乏．见周沛兴，何家荣主编．实用内科疾病神经系统损害．天津：天津翻译出版公司，1994.128
2. 刘明福，叶酸缺乏．见周沛兴，何家荣主编．实用内科疾病神经系统损害．天津：天津翻译出版公司，1994.131
3. 康德楦．脊髓亚急性联合变性．见陈清棠主编．临床神经病学．北京：北京科学技术出版社，2000.458～60
4. 夏斌，邵福源，赵忠心，等．亚急性混合变性的 17 例临床特征和诊断．中华神经科杂志，1998，31（1）：28
5. Adams RD，Victor M，Ropper AH. Dieases of the nervous system duo to nutritional deficiency. In：Priciples of Neurology．6thed McGraw Hill Text，1997.1138～1145
6. Bier JG，Corash L，Hubbard VS．Medical uses of vitamin E．New Engl．J．Med，1983，308：1063
7. Brent J. Reversal of prolonged isoniazid－induced coma by pyridoxine．Arch Int Med，1990，150：1751
8. Brin MF，Pedley TA，Lovelace RE，et al. Electrophsiologic features of abetalipoproteinemia：functional consequences of vitamin E deficiency．Neurology，1986，36：669
9. Jooster E，Van Den Berg A，Riezler R. Metabolic evidence of deficiencies of vitamin B_{12}，folate，and vitamin B_6 occur commonly in elderly people．Am J Nutr，1993，58：468
10. Lever EG，Elwes RDC，Williams A，et al. Subacute combined degeneration of the cord duo to folate deficiency：Response to methyl folate treatment．J Neurol Neurosurg Psychiatry，1986，49：1203
11. Lott IT，Coulombe T，Dipaolo RV，et al. Vitamin B_6－dependent seizure：pathology and chemical findings in brain．Neurology，1978，28：47
12. Marx JA. The varied faces of Wernicke encephalopathy（editorial）．J Emerg Med，1985，3（5）：411
13. McCombe PA，McLeod JC. The peripheral neuropathy of vitamin B_{12} deficiency．J Neurol Sci，1984，66：117
14. Pant SS，Ashburg AK，Richardson EP. The myelopathy of pernicious anemia：Aneuropathological reappraisal．Act Neurol Scand，1968，44：1
15. Parry GJ，Bredesen DE. Sensory Neuropathy with low dose pyridoxine．Neurology，1985，35：1466
16. Reuler JB．Girard DE，Cooney TG. Current concepts：Wernicke encephalopathy．N Engl J Med，1985，18（16）：1035
17. Sokol RJ. Vitamin E and Neurologic deficits. Adv Pediatr，1990，37：119
18. Tanyel MC，Mancano LD. Neurologic Findings in Vitamin E deficiency．Am Fam Physician，1997，55（1）：197
19. Truswell AS. Niacin（nicotinic acid and nicotinamide）．In：Davidson's Principles and Practice of medicine．13th．ed．1981.113～116
20. Victor M. Persistent altered mentation due to ethanol．Neurol Clin，1993，11（3）：639

第二十八章　神经系统遗传代谢性疾病

第一节　概　　论

由于遗传学和生物化学检测方法的发展，对先天性代谢性疾病的研究取得了长足的进步，发现了一些过去不曾认识的疾病，一些过去病因不明的遗传性疾病的生化或分子缺陷不断得以明确，亦证实一些过去所谓的“变性病”其发病机制为某种代谢缺陷。因此神经系统疾病的分类在不断发生改变。神经病学者的任务也相应在变化，不能再单纯根据通常的症状和体征来诊断疾病，而是应掌握如何利用实验条件确立诊断。遗传代谢性疾病一旦出现症状和体征，往往疾病已是不可逆的了。早期发现无症状的高危患者，通过选择性饮食和其他的方法来避免神经系统发生不可逆性损伤是防治这类疾病有效的方法。

本章疾病分属4类不同的遗传性异常：

1. 单基因病　遵循孟德尔遗传方式，由单一基因突变所决定的一类疾病。

2. 多因素疾病　同样遵循孟德尔遗传方式，由内、外因素相互作用所致与遗传有关的疾病。

3. 非孟德尔遗传性染色体异常性疾病　以23对染色体中一对以上的染色体多余或缺失等结构改变为特征。

4. 线粒体遗传病　非孟德尔遗传，主要为母系遗传方式。

关于这些遗传异常类型的发生频度，在住院儿童中6%～8%的疾病为单基因缺陷，0.4%～2.5%属于染色体异常，22%～31%的疾病为受基因影响的多因素疾病。在一般人群中（包括晚发型多因素遗传病）后一数字升高至60%。线粒体遗传病最少见，其遗传方式特异，多为母系遗传。神经系统较其他系统更常受遗传异常的影响，这可能因为大量的基因与发育有关（约占1/3的人类基因组）。大约1/3的遗传病属神经系统疾病，如果包括影响肌肉、骨骼、眼、耳等的遗传性疾病，则增加到80%～90%。

在临床实践中遇到下列情况应考虑遗传代谢性疾病的可能：①在同胞或近亲中发现相同类型的神经性疾病；② 复发性、发作性意识障碍；③不能解释的痉挛步态、小脑性共济失调和锥体外系异常综合症状；④数周、数月或数年内进行性发展的神经性疾患；⑤一个同胞或近亲有精神发育不全；⑥ 不伴先天性躯体异常的精神发育障碍者。

当首次遇到以上情况时，应进行血液和尿液的生化分析、颅脑MRI检查和染色体遗传学鉴定。

因生化缺陷性质的不同和这种缺陷在神经系统发育不同阶段对病理生理影响不同，同一先天性代谢性疾病在不同的年龄阶段可表现不同的临床综合征。例如苯丙酮尿症，对脑白质特异性影响主要发生在髓鞘形成活跃期，一旦发育过程完成，这种生化的异常则变得相对无害。某些生化异常对脑功能的影响在神经系统发育已达功能水平时最明显，因而虽新生儿或婴儿期大脑发育障碍，但因大脑尚未发育完全，其功能障碍较年龄稍大的儿童相

对不明显，随着年龄的增长，神经系统功能缺陷愈发显著。如何区分遗传代谢性疾病和变性疾病是一个不可回避的问题，二者常有无规律的重叠。目前的区别是暂时的，随着对变性疾病发病机制认识的深入，分类会越来越清晰。

为强调年龄因素的重要性和某种病理过程出现在某一特殊年龄阶段的规律性，Adams 和 Victor 认为不按临床综合征，而是根据疾病在某一年龄阶段易发性对遗传代谢性疾病进行分组更为合理。他们按照神经代谢性疾病年龄分布的频度和临床表现特点分为新生儿期、婴儿期（1~12 月）、幼儿期和学龄前期（1~4 岁）、学龄期、青少年期和成年期遗传代谢性疾病。认为在后两个年龄时期有必要再依据临床综合征进行分组。并提出采用这种依据年龄的分类法，应注意某些在特定的年龄阶段表现典型的遗传代谢疾病，不一定必须局限在这一年龄阶段，有时也可以变异的形式发生在以后的阶段。

因本章疾病种类繁杂，诊断困难，我们在参考 Adams 和 Victor 的思路和观点的基础上，根据遗传代谢性疾病在各年龄阶段的特点和常见的疾病类型进行叙述。

（陆　伟）

第二节　新生儿神经系统代谢性疾病

Adams 和 Victor 指出，认识新生儿神经系统代谢性疾病的重要性不在于其发生的频率（仅占新生儿期影响神经系统功能疾病的一小部分），而在于必须及时地认识这些疾病从而减少死亡，预防终生严重精神缺陷的发生。

新生儿代谢性疾病的筛选有 2 种；一是利用血液和尿液的一系列检查筛选每一个新生儿；另一个是出生后每日进行神经功能评估以发现疾病的最早征象。然而有些生化测定非常繁琐、昂贵，达不到进行群体性筛选的目的。许多该年龄段常用的临床化验尚不能作为疾病诊断的标志。我国一些较大医院对一些常见新生儿代谢性疾病，如氨基酸尿症也进行常规筛选。有些疾病可通过简单的尿色反应得以识别（表 28-1）。

表 28-1　代谢性缺陷的尿筛选试验

疾　病	氯化高铁试验	DNPH[a]	糖还原试验	Benedict 试验	硝普盐反应
苯丙酮酸尿症	绿色	+	+	−	−
枫糖尿病	海蓝色	+	+	−	−
高酪氨酸血症	淡绿（短暂）	+	±	−	−
组氨酸血症	绿棕色	±	−	−	−
丙酸血症	紫色	+	−	−	−
甲基丙二酸尿症	紫色	+	−	−	−
高胱氨酸尿症	−	−	−	−	+
胱氨酸血症	−	−	−	−	+
半乳糖血症	−	−	+	+	−
果糖不耐受症	−	−	+	+	−
戊糖尿症	−	−	+	−	−

注：a：二氨基苯。

一、新生儿期代谢性疾病神经功能评估

新生儿的神经系统功能障碍基本处在脑干－脊髓水平。苍白球和视运动皮质刚刚开始形成髓鞘，对新生儿行为的整合作用还很小。由于新生儿神经功能检查尚不能正规化，所以只能评价间脑、中脑、小脑、下段脑干和脊髓的功能。Adams总结，通过观察以下内容可以可靠地估计新生儿整体神经功能。

1．呼吸和体温控制　体液平衡和食欲的调节（如饥、渴）→下丘脑、脑干功能。

2．某些本能性自动动作　如吸吮、吞咽和强握反射→脑干、小脑功能。

3．颈、躯干和四肢的运动和姿势　如支撑反应、颈和躯干的伸展、屈曲运动以及踱步→下段脑干（网状脊髓束）、小脑和脊髓功能。

4．四肢和躯干的肌肉张力→脊神经和神经肌肉的功能。

5．眼球反射运动→中脑顶盖和脑桥功能。

6．警觉和注意力状态　对刺激的反应和与检查者接触的能力以及睡眠和脑电图情况→间脑功能。

7．某些反射　如惊跳反应和手、脚放置反应→皮层调节下上段脑干、脊髓功能。

该年龄组神经功能障碍的常见表现为警觉和唤醒障碍、肌张力降低、眼球运动失调（眼球摆动、眼球震颤、前庭刺激时眼球失去联合运动）、喂养困难、肢体震颤、肌阵挛、强直痉挛、角弓反张、四肢运动减少或消失、呼吸无规律或混乱、低体温或体温不稳定、心动过缓、循环障碍、皮肤色泽异常和痫性发作等。

多数新生儿代谢性疾病在妊娠和分娩过程中无异常。一般为足月妊娠，婴儿大小、体重与妊娠时间相符，没有发育异常的迹象。另外，神经功能在生后头几天可维持正常。疾病的第一个迹象可能是喂奶困难、食物不耐受、腹泻、呕吐。婴儿变得烦躁、易惊和体重不增。所有以上症状提示氨基酸、氨或者有机酸代谢紊乱。

痫性发作常是第一个明确表示神经系统功能障碍的症状。多表现为偏身无规律的阵挛或强直性收缩，伴呼吸突然暂停、头眼转向一边或者有手和面部的颤搐。有些痫性发作可转变为全面性发作。可以是单一一次性发作或者是一连串的发作。

二、新生儿期常见的代谢性疾病

遗传性高血氨综合征和维生素反应性氨基酸病（如维生素 B_6 缺乏和生物蝶呤缺乏症）以及某些在新生儿期发病的非家族性代谢性疾病（包括低血钙、甲状腺功能低下和呆小症、低血镁、低血糖和肾上腺性功能不全）是新生儿期常见的代谢性疾病。值得注意的是3种最常见、也易识别的遗传性疾病：苯丙酮酸尿症（PKU）、高苯丙氨酸血症和组氨酸血症。因在新生儿期常无症状，故将其放在本章的后一部分讨论。下面简要说明数种通过筛选或早期体征诊断的新生儿期代谢性疾病。

（一）维生素反应性氨基酸病（vitamin－responsive anminoacidopathies）

包括一组对饮食限制某种特殊氨基酸无反应而对口服补充特定维生素治疗有效的疾病。有30多种已知的维生素反应性氨基酸病，其中多数可引起神经系统损害。维生素 B_6 依赖症是最典型的例子，该病罕见，属常染色体隐性遗传。表现为早期出现惊厥，惊厥可发生在宫内；出生后生长停滞、肌张力增高—运动过度、易激惹、震颤性运动（紧张婴

儿）、听惊吓反应过度；如果不予治疗，后期出现精神运动发育迟滞。特征性实验室改变是由色氨酸负载而致的磺尿酸分泌增高，脑内5－磷酸吡哚醇和γ－氨基丁酸水平降低。有关病理资料很少，脑重量较正常为低，大脑半球的中央白质减少，丘脑核团和小脑的神经元数量减少，胶质细胞增生。给予50～100mg维生素B_6能抑制癫痫发作，每日40mg能维持生长发育。

（二）生物蝶呤缺乏症（biopterin deficiency）

与PKU不同，本病苯丙氨酸羟化酶水平正常，四氢生物蝶呤（一种苯丙氨酸羟化酶的辅酶因子）缺乏是本病的发病机制。临床表现为肌阵挛性癫痫、反应低下和全身肌张力降低，吞咽困难较为突出，明显发育迟缓。患儿血清苯丙氨酸浓度升高，但降低苯丙氨酸的治疗无效。治疗为给予7.5mg/（kg·d）四氢生物蝶呤，同时低苯丙氨酸饮食。测定生物蝶呤和尿蝶呤水平能早期确诊本病非常重要，并可通过给予适当的治疗预防脑组织的损害。

（三）半乳糖血症（galactosemia）

1．概述　半乳糖血症为常染色体遗传，虽然已有很长的历史。但在50年代才被明确为是一种先天性糖代谢病。以消化道症状、肝硬化、精神运动发育迟缓为临床特点；血中葡萄糖低、半乳糖高是新生儿期较易识别的代谢异常病。

2．生化异常和病理改变　其生化异常为1－磷酸半乳糖尿苷转移酶（G－1－PUT）缺乏，此酶催化1－磷酸半乳糖转化为尿苷二磷酸半乳糖。由于G－1－PUT缺乏，半乳糖不能循正常途径转化而在组织中累积，尤其在肝肾、消化道、晶体等组织沉积，从而引起全身多种症状。神经症状和精神发育迟缓可能很大程度上与长期低血糖有关。病理发现脑内主要的改变是脑体积小、白质胶质增生、纤维化、小脑浦肯野纤维和颗粒细胞消失伴有胶质细胞增生。

3．临床表现　基于代谢阻断的程度不同，至少有7种不同类型的半乳糖血症。症状出现在出生后头几天，表现为喂奶后呕吐、腹泻，以后伴随生长停滞。嗜睡、肌张力降低、动作减少等症状随后变得明显。可有前囟膨出、肝脾肿大、皮肤黄染（超出新生儿黄疸的程度）。因晶体内半乳糖沉积导致白内障，存活下来的婴儿有精神发育迟滞和视觉障碍，偶有脾大和腹水。实验室发现有血中半乳糖水平升高、低血糖、半乳糖尿，红细胞、白细胞和肝细胞中G－1－PUT缺乏。治疗主要是减少乳汁品的摄入，如控制及时可避免脑组织损坏。

一些有幸渡过婴儿期的半乳糖血症患儿可发现晚发型神经系统综合征，表现在青春后期智力低下、社会适应能力差，有一些还表现有小脑性共济失调、肌张力障碍和运用不能。有中年发病的例子。

（四）高甘氨酸血症

分为两种类型：酮病型和非酮病型。

酮病型高甘氨酸血症（丙酸血症）是由于原发性甘氨酸代谢障碍而致的一种常染色体隐性遗传病。临床表现为发作性呕吐、嗜睡、昏迷、惊厥、肌张力升高以及吞咽困难等一系列症状。在新生儿期或婴儿早期发病，最终可出现明显精神运动发育迟滞，多在数月内死亡。血清丙酮酸、甘氨酸，各型脂肪酸和丁酮升高。牛奶蛋白质和酮蛋白水解物可诱发酮病发作。

酮病性高甘氨酸血症可伴发数种婴儿有机酸尿症。其中较为重要的是甲基丙二酸血症、异戊酸血症、丙酮酸血症、β-酮硫醇酸血症和乳酸血症。以上各种病症在婴儿早期以严重的代谢性酸中毒和间歇性嗜睡、呕吐、呼吸窘迫和昏迷发病。半数患者在早期死亡，幸存者发育迟缓，少数甲基丙二酸血症亚型对维生素 B_1 治疗有效。对以明显汗腺异味为特征的异戊酸血症，限制蛋白饮食可以预防酮酸中毒发作，使精神运动发育不受损害。在诸多的代谢性缺陷中，最常见的丙酮酸脱羧酶和丙酮酸脱氢酶缺陷是造成乳酸和丙酮酸堆积的主要原因。已证实，反复发作性小脑性共济失调、手足徐动症以及 Leigh 病、部分 Friedreich 共济失调患者也存在丙酮酸脱氢酶缺陷。

Ⅱ型戊酸血症也可发生于新生儿期，引起发作性酸中毒伴有呕吐和高甘氨酸血症。

（五）遗传性高氨血症

1．概述　是一大类先天性代谢异常病，其共同的特点是氨中毒，此类疾病主要是由于 Krebs－Henseleit 尿循环酶缺乏而引起的疾病。有5种类型分别为：甲氨酰磷酸合成酶缺乏症（CPT 或Ⅰ型高氨血症）；鸟氨酸转氨甲酰酶缺乏症（OTC 或Ⅱ型高氨血症）；精氨酸琥珀酸合成酶缺乏症；精氨基琥珀酶缺乏和精氨酸酶缺乏。

2．发病机制　除Ⅱ型高氨血症为 X－性连锁显性遗传外，其他4型均为常染色体隐性遗传。这组疾病的临床表现是氨和/或尿素循环中间产物在脑组织中堆积的结果，因酶缺陷程度和患病个体的年龄不同，临床表现轻重不一。精氨酸酶缺乏症是个例外，本型一般在儿童后期，以进行性痉挛性截瘫和精神发育迟滞而发病。但酶缺陷或其他氨基酸代谢紊乱何以影响脑组织尚不肯定。推测脑组织内氨饱和状态影响大脑神经元氧代谢，如同肝性脑病一样，高氨血症性疾病患儿在血氨水平升高时（因蛋白质摄入、便秘等）会出现突发性昏迷或者慢性大脑功能损伤。像所有各种肝性疾病一样，丙戊酸和其他肝脏毒性物质因进一步破坏尿素循环可致肝性昏迷。

3．临床表现　最严重的高氨血症患儿，出生时和出生后1～2天可无症状，但随后出现拒绝喂养、呕吐，很快出现不动、嗜睡，进入不可逆的昏迷状态。在疾病过程中还可出现大汗、局灶性或全面性癫痫发作、角弓反张样僵硬、呼吸窘迫等。病人常以急诊就诊。即使给予降低血氨的措施，也常常是致死性的。较轻的患儿，常在出生后数月随进食蛋白质增加发展为高氨血症。患儿体重不增、喂食困难、周期性便秘（造成肠道内产氨增加），可伴随喷射性呕吐、易激惹和惊吓。

4．实验室发现　呼吸性碱中毒常是必有的特点。发现高血氨可确立诊断。Ⅰ型和Ⅱ型高氨血症可高达1 500ng/L。血、尿氨基酸的有关化验和红细胞、肝脏活检细胞中特异性酶测试可明确诊断。原发性高氨血症应与有机酸尿症鉴别，如甲基丙二酸血症的代谢异常可继发高氨血症。在稍大的婴儿和儿童，像鸟氨酸转氨甲酰酶缺乏症患儿，临床症状可以较轻或仅表现部分症状，患儿能够适应而生存下来。所有的新生儿高氨血症性疾病均可因肝细胞与其代谢功能不适应而常有肝脏肿大。

5．治疗　早期诊断是治疗的基础，诊断一旦确立，即限制蛋白质的摄入，同时酌加糖类和脂肪成分以维持必需的营养。急性高血氨综合征的治疗是直接通过血液透析、换血疗法降低血氨及给予氨基酸酶和丙酮酸。给予苯甲酸钠 250mg/d，饮食中应加入精氨酸酶 50～100mg/kg。少数情况下，精心处理代谢紊乱，精神运动可正常发育。

两种主要遗传性高氨血症的临床表现：

1．鸟氨酸转氨甲酰酶缺乏症（OTC）　发作性肌张力增高和肌张力降低交替、癫痫发作、共济失调、视力模糊和周期性意识混乱、行为奇异、木僵、昏迷是OTC的主要临床特征。本病属性连锁遗传。男性较女性杂合子患者病情更严重。常因脱水、进食大量蛋白质和微小的外科手术诱发昏迷发作，这时CT和MRI可发现脑水肿。症状反复发作后出现脑萎缩，表现对称性大脑白质萎缩。一些不完全性鸟氨酸转氨甲酰酶缺乏症的患者在发作间歇期可正常或表现为轻微胆红素血症。随着失代偿，出现胆红素和血氨升高，尽管不会达到非常高的水平，但常伴有过度呼吸和碱中毒。反复发作后，运动体征和精神发育迟缓变得明显，患者易反复发生感染。

2．精氨酸琥珀酸血症　是另一种高血氨状态，但在婴儿期没有失代偿的迹象。后来出现癫痫发作和间断性小脑共济失调（特别在连续癫痫发作后）。其病因是部分性精氨酸琥珀酸合成酶或者精氨酸琥珀裂解酶缺乏，后一种情况伴有高浓度的瓜氨酸。

毛发特别干燥易断裂（结节性脆皮病）是本病的特点。肝脏或空肠活检组织鸟氨酸转甲氨酰酶测定可确定诊断。

（六）枫糖尿病及其变异型（maple - syrup urine disease）

1．概述　是常染色体隐性遗传病。主要是出生时亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸3种支链氨基酸分解代谢紊乱所造成的一组疾病。迄今已报道10种以上类型，枫糖尿病是这一组疾病的原型代表。尿中排出大量支链氨基酸代谢产物时，使尿中有枫树糖浆气味而得名。

2．生化异常和病理改变　现已阐明，本病的病因是细胞内3种支链氨基酸的脱羟酶活力缺乏或明显降低，使支链氨基酸和酮酸在血液和脑脊液中累积，或从尿中大量排出。神经病理改变示大脑白质苍白、髓鞘脱失和胶质细胞增生。

3．临床表现　出生时表现正常，典型患儿在出生后第1周末出现间歇性高肌张力、角弓反张和呼吸无规律，随后出现新生儿自主动作减少、惊厥、严重的酮症酸中毒，常在第2周末至第4周内昏迷以至死亡。本病是婴儿期恶性癫痫综合征的重要病因之一。有些患儿在出生后1～2月以喂养困难发病，之后出现反复感染、发作性酸中毒、昏迷和精神发育障碍，症状呈间歇性。部分患儿在第1年末呈现四肢瘫痪、共济失调、非特异性精神发育迟滞。

实验室发现血浆和尿中亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸和酮酸升高，尿中有枫糖气味，二氨基苯（DNPH）试验阳性。其他重要的实验室检查可发现有血浆和尿中亮氨酸、缬氨酸和酮酸浓度升高。一种继发性羟丁酸衍生物沉积可能与枫糖气味有关。

限制饮食中支链氨基酸含量（亮氨酸、异亮氨酸和缬氨酸）能保证精神发育基本正常。

（七）其他有机酸血症

除了枫糖尿病以外，还有数种其他发生于新生儿期或新生儿晚期的有机酸血症，其中一些属线粒体代谢紊乱。严重者在出生后不久出现代谢性酸中毒，表现为嗜睡、喂奶困难、呼吸急促、反复呕吐、肌张力降低和体重不增为主要症状。随时间延长，出现精神发育迟滞和顽固性癫痫发作。代谢增加时，如感染和外科手术等均可诱发酮酸中毒发作。

生化分析可发现生物素酶缺陷、甲基丙二酸尿症、戊二酸血症、甲基葡萄酸血症或者枫糖尿病。通过测定白细胞和培养的皮肤纤维细胞的酶活性，可获知微细的酶功能异常。

生物素酶缺乏者可给予生物素10mg/d。甲基丙二酸血症每日补充维生素B_{12}、枫糖尿病每日需维生素$B_1$10～20mg、戊二酸血症Ⅰ、Ⅱ型需维生素$B_2$300mg，给予肉碱可增加毒性代谢物质的排泄。

（八）亚硫酸氧化酶缺乏症

这是一种极其罕见的亚硫酸代谢紊乱，临床表现为在新生儿期出现抽搐发作、反应水平降低、角弓反张样痉挛。有幸存活下来的婴儿则出现反复的意识不清、昏迷、抽搐发作、智力低下和共济失调。也有表现为偏瘫、失语的类中风综合征和舞蹈—手足徐动症的病例报道。

患儿尿中亚硫酸、硫代硫酸和S－硫化半胱氨酸升高。尸检发现大脑白质和灰质（大脑皮质、基底节和小脑核）减少和破坏、呈现萎缩状。增加钼元素，降低饮食中含硫氨基酸的摄入可能有治疗作用，但还没有充分验证。

三、新生儿代谢性疾病的诊断

详细询问家族史，发现同胞或母系属中有新生儿期疾病或早期不明原因的死亡是重要的诊断线索。如有新生儿拒绝蛋白质饮食、甚至亲属中有不喜欢蛋白质或婴儿期喂养困难等病史时，应警惕遗传性高氨血症和有机酸血症。测定血氨和乳酸是两个关键的实验室检查。广谱筛选可发现生化异常，可在临床症状出现前发现问题的存在。

在新生儿期，因症状缺乏特异性，常难以依据临床表现进行诊断，但结合常规血尿化验，可使数种非遗传性代谢性疾病得以鉴别。低钙血症是新生儿抽搐发作最常见的原因，导致手足搐搦、痉挛和震颤样运动。低钙的原因常常不明，但很易纠正，预后很好。症状性低血糖常见于新生儿，未成熟婴儿更易发生。成熟婴儿血糖低于2.2mmol/L（40mg/dl），未成熟婴儿低于1.1mmol/L（20mg/dl）称为低血糖，可导致抽搐发作、震颤和嗜睡。母亲有毒血症和糖尿病的婴儿也易患低血糖。其他引起低血糖的原因有高胰岛素缺乏、先天性垂体功能不全、肾上腺机能不全、糖原累积症、半乳糖血症、原发性胰岛细胞增生症和脂肪代谢病等。在该年龄组还应注意呆小症、原发性高血钙、高血糖、低镁血症和电解质紊乱等。

遗传代谢性疾病还应与数种出生后不久出现的意外情况鉴别，如窒息、围产期脑室出血伴有玻璃膜病和呼吸窘迫综合征等，其他还有低血压—低氧状态、胎儿成红细胞增多症伴有核黄疸、新生儿细菌性脑膜炎、脑膜脑炎（水痘病毒、巨细胞包涵体病、李斯特病毒、狂犬病毒、梅毒和弓形体病）以及出生时出血性疾病。

（陆　伟）

第三节　婴儿期遗传代谢性疾病

一、概　　述

遗传代谢性疾病最显著的标志为进行性精神运动退化。婴儿因神经系统尚未分化完善，精神运动功能尚待发育，这一特征并不明显，所以在出生后1年内发病者，神经系统的诊断较为困难。疾病最早的征象可能表现为轻微成熟延迟，如对环境无兴趣、视觉追踪缺失、头部控制不良、不能按正常发育规律时间坐起，眼、手协调能力差，婴儿自动反射

持久存在等，这些表现说明婴儿发育与正常标准有偏离。当然，胚胎期脑发育不良，其他系统性疾病和一些内脏畸形，例如囊性纤维化、肾病、胆道闭塞和先天性心脏病、慢性感染、营养不良和癫痫发作（以及抗癫痫药物治疗）均可阻碍精神运动发育。发现患儿已掌握的功能逐渐丧失，从而证明疾病是进展性的，对诊断更有意义。

在本年龄阶段易识别的疾病为溶酶体累积病（lysosomal storage diseases)。在溶酶体内有40多种酸性水解酶，可特异性地分解蛋白、多糖、核酸、脂类等物质，当这些酶发生先天性缺陷时，其作用底物不能被分解，导致这些物质在不同组织中异常堆积，从而具有特异性生化改变和临床表现。多数这类病为神经鞘脂累积性疾病，其共同的表现是脑白质营养不良。神经鞘脂属于细胞内膜类，每一种神经鞘脂都以酰基鞘氨醇为基本结构，但各自又与不同的寡糖或磷酸化胆碱结合。本组疾病神经鞘脂合成速度正常，但由于正常情况下分解糖蛋白、糖脂、黏多糖（去掉单糖和硫酸部分）的特异性溶酶缺乏，神经鞘脂在神经组织内堆积，引起髓鞘代谢障碍和神经元变性。

Hers早在1965年首先提出溶解体病的诊断名称，目前神经系统细胞器病的概念已被广泛接受。后者包括溶酶体病、线粒体病、过氧化酶体病和高尔基氏体病，共有200多种，其共同的基础是神经系统相应细胞器出现代谢障碍。这些疾病都是遗传性的，是目前研究的热点。

目前已有40多种溶酶体累积病的生化异常已被明确，包括各种脂代谢病、黏多糖代谢病和黏脂代谢病以及某些类型的糖原累积病和糖蛋白累积病。表28-2由Kolodny和Cable总结。除了神经鞘脂累积症多在1岁内发病外，表内所列的累积病见于儿童和青少年期。

表 28-2 溶酶体病

神经鞘脂累积		
疾 病	原发性缺陷	代谢物累积
GM_1 神经节苷脂累积症	β-半乳糖苷酶	GM神经节苷脂、半乳糖寡糖
GM_2 神经节苷脂累积症		硫酸角苷脂
Tay-Sachs病	β-N-乙酰氨基己糖苷脂酶α-单位	GM_2 神经节苷脂
Sandhoff病	β-N-乙酰氨基己糖苷脂酶β-单位	GM_2 神经节苷脂、寡糖、葡糖胺希糖
活化因子缺乏	GM_2 活化因子	GM_2 神经节苷脂
异染性脑白质营养不良	芳基硫酸酶A（硫酸脑苷脂酶）	半乳糖硫酸脑苷脂、乳酸硫酸脑苷
Krabbe病	半乳糖脑苷酶	半乳糖脑苷脂类
Fabry病	α-半乳糖苷酶A	酰基鞘氨醇己三糖苷
Gaucher病	葡萄糖脑苷酶	葡萄糖脑苷脂类
Niemann-Pick病		
A和B型	神经鞘磷脂酶	神经鞘磷脂、胆固醇
C型	胆固醇酯化酶	游离胆固醇、α-单位乙酰磷酸甘油
Farber病	酰基鞘氨醇酶	酰基鞘氨醇
Sechindler病	α-半乳糖苷酶B	α-N-乙酰半乳糖胺、寡糖和糖多肽

（续表）

神经元蜡样脂褐质累积症		
疾　病	原发性缺陷	代谢物累积
婴儿型（Haltia - Santavouri）	不清	嗜锇颗粒沉着
婴儿晚期型（Jansky - Bieischowsky）	不清	内卷小体、线粒体 ATP 合成酶亚单位 C 内卷和层状（指印）小体、线粒体 ATP 合成
少年型（Spielmeyer - Sjögren）	不清	混合型嗜锇沉积和层形包涵体
成年型（Kufs 病）	不清	
糖蛋白累积性疾病		
疾　病	原发性缺陷	代谢物累积
天门氨葡糖胺尿	天门氨葡糖胺酶	天门氨葡糖胺
岩藻糖苷累积症	α - L - 岩藻糖苷酶	岩藻糖苷寡糖
半乳糖苷脂累积	防护蛋白（β - 半乳糖苷酶和 α - 神经氨酸酶）	唾液酸寡糖、半乳糖寡糖
	α - 甘露糖苷酶	
α - 甘露糖苷累积症	β - 甘露糖苷酶	α - 甘露寡糖
β - 甘露糖苷累积症		β - 甘露寡糖
黏脂质累积性疾病		
疾　病	原发性缺陷	代谢物累积
唾液酸累积（粘脂质累积症Ⅰ）	α - 神经氨酸酶	唾液酸寡糖、唾液酸糖多肽
粘脂质累积症Ⅱ（Ⅰ - 细胞病）	UDP - N - 乙酰葡糖：溶酶体酶，N - 乙酰酶转移酶	唾液酸寡糖、糖蛋白、糖脂质
黏脂质累积症Ⅲ（假性 - 多发性营养不良）	同上	同上
黏脂质累积症	不清	神经节苷脂、磷脂、黏多糖
其他溶酶体病		
疾　病	原发性缺陷	代谢物累积
酸性脂酶缺乏症		
Wolman 病	酸性脂酶	胆固醇酯、甘油三脂
胆固醇酯累积症	酸性脂酶	同上
糖原累积症Ⅱ型	α - 葡萄糖苷酶（酸性麦芽糖酶）	糖原
唾液酸累积症		
婴儿型	唾液酸转运	游离唾液酸
Salla 病	唾液酸转运	游离唾液酸
黏多糖累积性疾病（见表 4）		

源自 Principles of Neurology, 6th ed McGraw Hill Text. 1997.

二、婴儿期最常见的遗传代谢性疾病

（一）Tay－Sachs病（GM_2神经节苷脂累积症，氨基己糖苷酸酶A缺乏）

1．概述 这是最早发现的神经节苷脂累积病，是一种常染色体隐性遗传病，见于婴儿或儿童。多数为东欧犹太婴儿。最早在1881年和1887年由英眼科学者Tay和美国神经病学者Sachs分别描述，当时称之为家族型黑蒙性痴呆。我国有10余例报道。

2．生化异常和发病机制 氨基己糖苷酯酶A缺乏是本病的病因，该酶在正常情况下使神经节苷脂脱N－乙酰半糖胺。此酶的缺乏使GM_2神经节苷脂在大脑皮质神经元、浦肯野细胞、视网膜神经节细胞以及脑干和脊髓较大神经元内大量沉积。血清、白细胞和培养的成纤维细胞以及羊水细胞均可发现酶的缺乏。羊水细胞检查为选择性流产提供了可能，从而可避免这种不治性、致死性疾病的发生。氨基己糖苷酯酶A测定能够发现该基因缺陷的杂合子携带者。氨基己糖苷酯酶有A、B两种，其物理和化学特性不同。B－氨基己糖脂酶基因有50多种突变，有时该酶本身正常，但某种酶活化因子缺乏，这使得对该酶基因缺陷的检出复杂化。A、B型均称为Sandhoff病。A型多数遗传突变基因在15q23－q24。

3．病理 病理改变主要限于中枢神经。脑肿大，重量可为正常的2倍。有神经元消失和反应性胶质细胞增生，整个中枢神经系统残存细胞内糖苷脂沉积。直肠黏膜活检可发现神经节细胞糖苷脂累积，在电镜下，贮积颗粒呈膜性胞浆小体，内含脂和蛋白的复合物，视网膜节细胞也有同样的物质沉积，并与脂肪填充的组织细胞共同围绕一小凹，形成灰白色环，小凹处无神经细胞（使脉络膜血管暴露或成樱红斑）。

4．临床表现 经典的Tay－Sachs病，出生时大致正常。在生后几周至4个月内出现症状，首发症状为听刺激惊恐反应过度、精神不振、易激惹和视刺激反应不良，随后出现精神运动发育迟缓或退化（一般在4～6月）。患儿不能翻身和坐立，初始轴性肌张力降低明显，但后期以痉挛、锥体束征阳性和视力丧失为特征。90%的患儿可见视乳头萎缩和视网膜樱红斑。黄斑变性使下层脉络膜暴露呈现红色，其周围因视网膜细胞内神经节苷脂沉积而肿胀并呈灰白色，即形成所谓樱红斑。在第2年常出现强直—阵挛或运动性发作以及头颅增大（骨缝分离），但脑室相对正常。第3年可见痴呆、去大脑状态、双目失明和恶液质。多在3～5岁死亡。

早期脑电图可显示异常（阵发性慢波和多棘波）。偶见白细胞嗜碱性颗粒和淋巴结细胞空泡形成。光镜下未发现内脏、骨骼和骨髓异常。

Sandhoff病影响非犹太婴儿。氨基己糖苷酯酶A和B都缺乏，肝脾中度肿大，骨髓组织细胞可见粗大颗粒。除有内脏脂肪沉积外，临床和病理特点与Tay－Sachs病相同。有时也可无内脏肿大。

少年型常6～14岁起病。表现为进行性视力减退和智力发育迟滞，常伴有视网膜色素变性、视神经萎缩和痉挛性截瘫，很少有共济失调及抽搐。

成年型少见，临床表现多样，常被误诊。

（二）婴儿型Gaucher病（Ⅱ型神经元型，葡萄糖脑苷脂酶缺乏症）

1．概述 本病是一种全身性代谢疾病，为常染色体隐性遗传、无种族倾向性。临床特点有肝肿大，并可出现血液和神经系统症状。按发病年龄，可分为婴儿型、少年型和成

年型。其中婴儿型常有广泛的神经系统改变。1882 年由 Gaucher 首次报道。发病率为 1:2 000～5 000。国内已有数例报道。

2. 生化异常和病理改变 本病是因体细胞内降解葡萄糖脑苷脂的酶——β 葡萄糖脑苷脂酶缺陷，导致受累组织内大量葡萄糖脑苷脂累积所致。以脾脏、肺脏和骨髓明显。Gaucher 细胞的组织学特征为：直径 20～60μm、细胞浆皱缩、细胞核偏心。在骨髓、肺和其他脏器内均可发现，但在神经组织内少见。脑组织的主要病理改变为神经元脱失（特别是延髓的细胞核团）和反应性胶质细胞增生。

3. 临床表现 常在6个月以前发病，3 个月内发病最多见。临床过程比 Tay－Sachs 病更快（多数婴儿型 Gaucher 患儿生存不超过 1 年，90%在 2 年内死亡）。患儿头部控制、翻身、坐立等目的性运动能力很快丧失，伴有情感淡漠、易激惹、频繁哭闹和吸吮、吞咽困难。部分患儿进展缓慢，在 1 岁末可掌握部分词汇，有双侧锥体束征（Babinski 征和腱反射亢进），持续颈后仰和斜颈；还可有喉喘鸣和牙关紧闭、刺激反应减少、小头畸形；偶有癫痫发作；眼底正常、脾脏和肝脏肿大、营养不良、皮肤和巩膜色素沉着、骨质疏松、脊椎塌陷、脊柱后侧弯；偶有淋巴结病变。脑脊液正常，EEG 异常但无特异性改变。重要的实验室发现为血清酸性磷酸酶升高，骨髓及肝活检发现组织细胞（Gaucher 细胞）。白细胞和肝脏细胞内发现葡萄糖脑苷脂酶缺陷可确立诊断。

Ⅰ型 Gaucher 病为非神经元性，临床过程相对良性。Ⅲ型 Gaucher 病表现为儿童期和青春期的慢性进行性精神衰退、癫痫发作和共济失调，后期出现痉挛性瘫痪。视力和视网膜正常。头眼运动检查（娃娃头）时双眼随意侧视消失具有诊断意义，这一体征可供 Gaucher 病与 Niemann－Pick 病鉴别，后者眼球垂直运动丧失。Tsuji 克隆了Ⅰ型 Gaucher 葡萄胞苷脂酶的核苷序列，这一序列与Ⅱ、Ⅲ型不同。

（三）婴儿期 Niemann－Pick 病（神经鞘磷脂酶缺乏症）

1. 概述 该病为常见染色体隐性遗传病。是一种少见的全身性代谢性疾病。2/3 的患儿是 Ashkenazi 犹太血统。其特点是网状内皮细胞、有时大脑细胞中有鞘磷脂累积。临床特点为肝脾肿大、营养不良和脑神经变性。婴儿型为经典型，另外还有其他亚型。

2. 生化异常和病理改变 本病是由于鞘磷脂酶的先天性缺乏，鞘磷脂在组织中沉积所致。所有内脏多有广泛病变，组织中大量空泡细胞形成，尤以肝、脾、骨髓和淋巴结明显。脑萎缩，神经元数量减少，许多残存的细胞苍白、膨胀和颗粒状变。神经元改变以中脑、脊髓和小脑明显。白质受影响甚微。视网膜神经细胞的改变与脑组织相同。内脏器官的泡沫细胞含有神经鞘磷脂和胆固醇。肿胀的神经细胞主要有神经鞘磷脂沉积。

3. 临床表现 患儿多在 3～9 个月发病。以明显的肝、脾、淋巴结肿大和肺渗出为特征，偶有黄疸和腹水。大脑较早受累，最晚在 1 岁末肯定受累及。常见的症状有自发性运动丧失、对周围环境无兴趣、轴性肌张力增高伴双侧锥体束征、失明和黑蒙性眼球震颤、黄斑区樱红斑（约 1/4 的患儿）。痫性发作出现相对较晚。无听刺激诱发性肌阵挛，头颅大小正常或稍小。虽有腱反射消失和周围神经传导速度减慢的报道，但极少见。眼球凸出、眼距稍宽、口腔黏膜色素沉着和牙釉质发育不良也可见于极个别的病例。多数患儿在第 2 年末因并发感染死亡。

骨髓出现组织细胞（泡沫细胞）和血淋巴细胞空泡化是重要的实验室发现。白细胞、培养的成纤维细胞和肝细胞中发现神经鞘磷脂酶活性缺乏可确诊。

恶性程度较低的儿童和青少年型 Niemann – Pick 病在本章后部分讨论。

（四）婴儿全身性 GM_1 神经节苷脂沉积症（Ⅰ型，β – 半乳糖苷脂酶缺乏症，假性 Hurler 病）

可能为常染色体隐性遗传，无种族倾向。发病机制为部分性或完全性 β – 半乳糖苷酶缺乏，导致 GM_1 在内脏及中枢神经元和胶质细胞中广泛堆积。另外，肾小球上皮细胞、肝、脾组织细胞含有硫酸化修饰的角苷酶和含半乳糖的寡糖堆积。

婴儿在分娩时即表现异常。面部特征性畸形（似黏多糖累积症面容：鼻梁塌陷、前额隆起、眼距增宽、内眦皮赘、眼睑水肿、上唇过长、牙龈、牙槽严重萎缩、舌体肥大、耳郭低）。其他特点为出生后头几天或几周内出现觉醒障碍，反应性降低；经过 3 ~ 6 月仍无精神运动发育；早期肌张力降低，后期肌力增高，腱反射亢进和巴氏征阳性；常有痫性发作。头颅大小不一（小头畸形较大头畸形多见）。视力丧失、粗大眼球震颤、斜视、黄斑樱红斑（见于半数患者）。其他一些重要的临床表现有肘膝屈曲性假性挛缩、脊柱后侧凸、肝大、有时脾大。放射检查可发现骨膜下骨形成、长骨中央增宽及脱矿质、胸腰椎发育不良和环形锥体。10% ~ 80%的血淋巴细胞可见空泡形成，尿沉淀物可见泡沫细胞。

骨骼的变化与 Hurler 型多糖沉积症相似。婴儿有黏多糖沉积症样面容及早期发病的神经系统异常应怀疑本病。

有一种良性变异型患儿，也是常染色体隐性遗传的，发病于儿童期，进展非常缓慢可存活至成年期。

（五）球形细胞脑白质营养不良（Krabbe 病，半乳糖脑苷酶缺乏症）

1．概述　为常染色体隐性遗传、无种族倾向。1916 年丹麦神经病学家 Krabbe 首次报道，当时称为婴儿型家族性弥散性硬化。临床特点为婴儿期发病，神经系统损害迅速发展。

2．生化和病理改变　Krabbe 病的病因是半乳糖脑苷酶缺乏，由此引起半乳糖脑苷在组织中沉积，特别是在大脑白质内沉积。肉眼可发现大脑半球白质明显减少、质地变硬或呈橡皮样。镜下大脑、脑干、脊髓和周围神经广泛性髓鞘脱失或胶质细胞增生，周围神经组织可见特异球形细胞（异常的、含有代谢沉积的较大组织细胞）和含有管状或晶体状包涵体的 Schwann 细胞。

3．临床表现　典型的临床表现分为 3 个阶段：婴儿早期正常；在生后 6 月内（多在 3 个月内，10%在 1 岁后）发病。早期症状为全身性强直、头部控制能力丧失、警觉反应减弱、频繁呕吐、激惹、原因不明的暴发性哭闹和刺激诱发性痉挛。以后肌张力不断升高，反复出现颈、躯干角弓反张。后期体征有下肢内收位、双上肢屈曲握拳、锥体束征和腱反射活跃，最终腱反射减弱或消失，但锥体束征仍然存在，同时有失明和视神经萎缩。有惊厥发作但极少见，与痉挛强直症状难以区别。部分病人可有听刺激肌阵挛发作。头颅大小正常或者轻度增大；疾病晚期（一般在发病后 1 月和数月内）患儿不眠、耳聋、角弓反张、激惹和恶液质状态。多数患儿在 1 岁内死亡，存活 2 年以上者少见。

4．实验室发现　EEG 表示非特异性慢波，无棘波。CSF 中蛋白含量升高〔700 ~ 4 500mg/L（70 ~ 450mg/dl）〕。CT 示双侧内囊和基底节对称性密度增高。随病情进展，更多的脑质和脑干受累。EMG 发现去神经支配和运动、感觉神经传导速度减慢。

已报道有 10 余种球形细胞白质营养不良晚发变异型，其神经系统的退化始于 2 ~ 6

岁。视力减退伴有视神经萎缩和正常视网膜电图是最早的临床发现。后来出现共济失调、痉挛性截瘫、智力衰退，最终呈去大脑状态。

本病以及本章所讨论的其他疾病可因同一种酶或代谢途径的不同突变而产生不同的表现型。

（六）脂肪肉芽肿病（Farber 病，酰基神经鞘氨醇酶缺乏症）

是一种罕见的、遗传性疾病。多见于婴儿期、男女均有。最早由 Farber 于 1975 年报道。酰基神经鞘氨醇酶缺乏造成酰基神经鞘氨醇在中枢神经元和胶质细胞、皮肤和皮下组织间质细胞以及内脏中堆积是本病的病因。病理改变为神经细胞内广泛脂质贮积、皮肤肉芽肿、高碘酸 Shiff（PAS）阳性物质堆积、关节周围和内脏组织出现巨噬细胞。患儿在生后头几周以哭声嘶哑（喉软骨固定）、呼吸窘迫和关节过敏发病，随后以关节周围和皮下肿胀、进行性关节病变甚至关节强直为临床特点。常有严重的精神运动发育迟滞。但也有少数患者神经系统表现正常。多于 2 岁时因营养不良和反复性感染导致死亡。

（七）嗜苏丹脑白质营养不良与 Pelizaeus - Merzbacher（佩—梅）病

是以大脑、脑干、脊髓和周围神经髓鞘缺失为共同特征的一组异源性疾病。根据形态学的特异性和遗传学特点，将其中一部分划分出来并称之为佩—梅病。其他这类疾病的命名是叙述性的，因而其诊断名称相对无意义。

佩—梅病是婴儿、儿童及青少年期发病的一种 X 连锁遗传病，也有其他遗传方式。相关基因与 2 种髓鞘碱性蛋白编码基因的一种相同。Koeppen 等已证实这种蛋白质的合成缺陷多发生在出生头几个月内，少数出现在儿童后期。首发体征为眼球运动异常（快速、无规律、常为非对称性摆动样眼球震颤）、过度侧视时急跳性眼球震颤、上视时垂直性眼球震颤、双眼迅速扫视运动受限。还有上肢痉挛性瘫痪、共济失调、视神经萎缩、意向性震颤、上肢舞蹈样和手足徐动样运动，以及坐、立、行走等运动发育迟缓等症状。偶有癫痫发作。在晚发型患儿可出现摆动样眼球震颤、舞蹈徐动症、锥体束征阳性、构音困难和智能退化等临床表现。CT 和 MRI 证实白质受累。有一组患者以皮肤光过敏、身材矮小、小脑性共济失调、锥体束征、白内障和色素性视网膜炎和聋哑等为主要症状，与 Cockayne 综合征相似。病理发现大脑斑片状脱髓鞘区与髓鞘保存完好区相间形成虎斑状外观。本病和 Cockayne 综合征是脑白质营养不良中惟一以眼球震颤为恒定体征的疾病。

不能分类的散发性和家族性嗜苏丹脑白质营养不良分早发型和晚发型两种类型。前者在 3 个月内发病，存活期少于 2 年；后者 3 ~ 7 岁发病、病程缓慢。临床表现为精神运动衰退、痉挛性瘫痪、共济失调、失明和视神经萎缩、癫痫发作（罕见）、显著的小头畸形，没有骨骼、内脏和血液代谢异常发现是该组疾病的主要表现。无特异性实验室发现。弥漫性有髓纤维变性和吞噬细胞内嗜苏丹性髓鞘变性产物以及胶质增生是主要的病理改变。

（八）婴儿型海绵状变性（Canavan - Van Bogaert - Bertrand 病）

1．概述　为常染色体隐性遗传病，由 Canavan 在 1931 年首次报道，并将其归类为 Schilder 病，后来 VanBogaert 和 Bertrand 在 1949 年将其归类为神经元海绵状变性。

2．生化异常和病理改变　本病属基础酶异常性疾病，因天门冬氨酸乙酰酶缺乏致病。病理改变特点为脑体积和重量增加；脑白质深层和皮质下白质海绵样变性；脑回髓鞘脱失较中央白质更为广泛；浦肯野细胞消失，脑皮质、基底节广泛的 Alzheimer Ⅱ 型星形细胞增生。Adachi 等证实在星形细胞和分离的髓鞘薄层中有液体积集，他们认为髓鞘脱失是继

发于这种改变。

3. 临床表现　发病早，常在生后前3个月内显示症状。表现为精神运动不发育或者快速衰退、视力丧失、视神经萎缩、嗜睡、吸吮困难、易激惹、运动活性降低、肌张力先降低，后变为四肢痉挛、锥体束征、头颅增大（大头畸形）。无骨骼和内脏异常。部分病例有癫痫发作。

CSF大多正常，但少数患者蛋白含量轻度升高。本病的特征为尿中N-乙酰-L-天门冬氨酸（NAA）排泄量增高，可作为本病的生化诊断标志。CT示大脑和小脑白质疏松、脑增大但脑室相对正常。MRI在T_2加权像示广泛高信号。

4. 诊断和鉴别诊断　根据行为退化、头颅增大、MRI异常等特点以及尿中NAA升高诊断本病不难。在临床上，本病需与GM_2神经节苷脂沉积症、亚历山大病、Krabbe病、非进行性异染性白质脑病以及病理具有神经组织空泡化改变的本病变异型相鉴别。

（九）亚历山大病

这一罕见疾病的分类未定，尚未见家族发病的报道，也未发现明确的代谢异常，在临床上和病理上具有脑白质营养不良和脑灰质病变的特点。发病于婴儿期，表现为体重不增、精神运动发育迟缓和癫痫发作。早期出现进行性发展的大头畸形是本病共有的特点。在病理上，大脑白质严重破坏，尤以额叶明显；整个大脑皮质、脑干和脊髓可见嗜酸性玻璃状小体，在软膜和小血管周围更为突出。已证实这种小体是Rosenthal纤维，可能是胶质细胞的分解产物。

（十）Alpers病

1. 概述　是一种进行性大脑灰质疾患，也称为进行性脑灰质萎缩和婴儿性弥漫性大脑变性。家族性（可能是常染色体隐性遗传）和散发性均有报道。

2. 病因和发病机制　已发现Alpers病有数种生化异常，其中包括丙酮酸盐脱氢酶缺乏、丙酮酸盐利用率降低、枸盐酸循环紊乱、细胞色素a和aa_3减少。生化及病理改变提示本病与Leigh脑病有关，也是一种线粒体遗传病。许多权威教科书将其列为线粒体病，但该病在疾病分类学中的位置仍不肯定。

3. 病理改变　神经病理检查示脑回及小脑皮质明显萎缩、神经细胞脱失和纤维胶质增生。大脑和基底节相对完好。部分病例病理可见与Creutzfeld-Jakob病相同的脑灰质海绵状改变。

4. 临床表现　其临床表现大致相同：婴儿早期出现不会微笑和对周围无兴趣、发作性大汗、癫痫发作和弥漫性肌阵挛性抖动；随后出现运动失调、全身肌肉进行性痉挛、失明和视神经萎缩、生长缓慢和越来越明显的小头畸形；最终呈去皮层状态。有些患者可见晚发型黄疸和脂肪变性或者肝硬化，这种肝脏病变具有特异性，与抗癫痫药物的应用无关。后一种患儿到4岁时出现肌张力降低、贫血、血小板减少和毛发改变（脆发症）。

脑电图异常、CT示进行性萎缩（特别是枕叶）、视觉诱发电位消失、肝功化验异常等有利于诊断。诊断时应注意与低血糖、低氧和低血压性脑病鉴别，详细的病史可以帮助诊断。

（十一）先天性乳酸中毒

本病是一种罕见的、发生于新生儿期和婴儿早期的遗传性疾病，目前认为属线粒体病。症状有精神运动退化和阵发性过度换气、肌张力低下、惊厥，发作间期表现正常。少

数患儿可见舞蹈徐动症。常在3岁前死亡。主要的实验室发现有酸中毒、血清乳酸水平升高和高丙氨酸血症。丙酮酸盐脱氢酶复合物缺陷可能是生化异常的根本，该酶的功能是使丙酮酸盐氧化脱羧为乙酰 CoA，后者与线粒体呼吸链疾病有关。实际上，乳酸中毒是多种线粒体病的共同特征。一些尸检资料显示苍白球及大脑半球白质坏死和软化。本病可能为 Leigh 病的变异型。须与多种婴儿期伴发继发性乳酸中毒性疾病鉴别。

（十二）脑肝肾病（Zellweger 病，过氧化酶体病）

本病为常染色体隐性遗传，发病率约为1/100 000。于新生儿期和婴儿期发病，一般在数月内死亡。运动少、肌张力低、颅面畸形（高前额、眼眶下陷、眼距过宽、高腭弓、耳郭异常、缩颌）、凝视困难、多灶性痫性发作、吞咽困难、四肢屈曲固定、白内障、视网膜色素沉着、视神经萎缩、角膜混浊、肝脏肿大和肝功异常是常见的表现。点状、无规律的髌骨和股骨大转子钙化是典型特征。病理改变有脑皮质发育不良、白质变性以及多个脏器异常，包括肾皮质囊肿、肝脏纤维化、肝内胆管发育不良、胸腺发育不良和网状内皮广泛铁贮积。

至于本病的生化改变，在患者血浆和培养的皮肤成纤维细胞中已证实长链脂肪酸，特别是26烷酸升高5倍。在有生育 Zellweger 病患儿危险的孕妇，羊水细胞培养发现同样的生化改变，从而使得产前诊断成为可能。目前认为肝脏过氧化酶体（含有氧化酶的膜结合性细胞浆细胞器）缺乏是 Zellweger 病的发病原因。正常情况，极长链脂肪酸在过氧化酶体中氧化。常染色体隐性遗传性 Zellweger 病和 X－链锁隐性遗传的新生儿肾上腺皮质营养不良属于新近被认识的过氧化酶体疾病类。但极长链脂肪酸的改变在两种疾病不同。

（十三）眼脑肾综合征（Lowe 病）

虽有散发女孩患病的报道，该病可能为 X 链锁隐性遗传。临床表现为双侧白内障（分娩时就有）、青光眼、眼大伴有巨角膜和眼积水、角膜混浊、失明、摆动样眼球震颤、肌张力降低、腱反射减弱或消失、锥体束征阳性但无瘫痪、手运动缓慢、高调哭声、偶有痫性发作、精神运动衰退；后期额骨突起、眼球下陷。生化改变特点为肾小管酸中毒。肾功衰竭常是死亡直接原因。另外，实验室发现有骨骼脱钙、典型的佝偻病骨骼畸形、贫血、代谢性酸中毒、综合性氨基酸尿。病理改变无特异性，不恒定的脑萎缩和髓鞘形成不良以及肾小管异常均有报道。诊断主要与 Zellweger 病鉴别。

（十四）卷发或钢发病

这是一种罕见的性链锁隐性遗传疾病。患儿多属未成熟儿。在婴儿早期出现喂养困难、体重不增、体温不稳（主要为低体温）和癫痫发作。分娩时毛发正常，但再生头发则无光泽，色素脱失像钢丝样，毛发易断裂，镜下呈卷曲状（卷毛发）。放射学发现干骺端骨刺（主要见于股骨）以及骨干骨膜下钙化。动脉造影可发现大脑和脑室系统动脉增长、扭曲、部分动脉阻塞。患儿罕见能生存至2岁，多无明显神经功能发育。病理发现丘脑中继核团、大脑皮质和小脑（颗粒和星状细胞）神经元脱失，残余的运动皮质神经元和浦肯野细胞的树突分支消失。

本病是由于细胞色素氧化酶等数种铜依赖性酶缺乏，引起胃肠道吸收不良和组织中铜严重缺乏所致。此外因为铜不易通过胎盘，出生时即可有脑、肝铜含量降低，铜代谢紊乱与 Wilson 病相反。胃肠道外补充2价铜盐可改善血清铜和肝铜水平但不能实质性影响神经系统症状。

三、婴儿遗传代谢性疾病的诊断

婴儿代谢性疾病的神经系统表现无特异性，这组疾病多数有共同的临床表现。早期有姿势张力丧失，运动减少但无瘫痪，或腱反射消失；后期出现痉挛伴腱反射亢进和巴氏征阳性。非特异性症状包括易激惹、长时间啼哭、喂养困难、吞咽困难、嗜睡和生长缓慢；眼睛凝视及追踪运动不能；强直性痉挛、阵挛性抖动、局灶性和全身性癫痫发作。

婴儿遗传性代谢性疾病的鉴别诊断主要依据以下几点（表28-3）：①几种高度特异的神经和眼部体征；②肝大和/或脾大的存在；③面部特异性畸形；④某些相关特异性实验室检查，如胸腰椎、髋骨和长骨的X线检查、周围血和骨髓涂片、CSF检查、某些尿化验和其他生化测定。

表28-3 某些代谢性疾病特异的神经系统、眼部和躯体体征

特异性体征	疾病名称
听诱发惊吓	Tay-Sachs病
腱反射减弱伴巴氏征阳性	Krabbe病、Leigh病、异染性脑白质营养不良
特征性眼球运动	佩一梅病、Leigh病、胆红素血症、Lesch-Nyhan病
全身强直、角弓反张	Krabbe病、婴儿期高歇病或Alpers病
难控性癫痫、广泛肌阵挛	Alpers病
间歇性过度换气	Leigh病、先天性乳酸中毒
樱红斑	Tay-Sachs病、Sandhoff、尼曼—皮克、罕见于脂质累积症
虹膜混浊	Lowe病、婴儿GM神经苷脂累积症、黏多糖沉积症
白内障	半乳糖血症、Lowe病和Zellweger病
面部畸形	全身性GM神经节苷脂累积症、Lowe病、Zellweger病、部分早期粘多糖累积症和粘脂质累积症
肝、脾肿大	婴儿型高歇病、尼曼—皮克病、Sandhoff病、晚期粘多糖累积症和黏脂质累积症
大头畸形	婴儿期Canavan海绵状变性、Tay-Sachs病、Alexander病
杯状锥体	
多发性关节变性、声音嘶哑	Farber病
骨髓涂片异常组织细胞	高歇细胞、泡沫性组织细胞见于尼曼—皮克病，全身性GM神经节苷脂累积病、Farber病
浅发、脆发	Menkes病

（陆 伟）

第四节 幼儿期和学龄前期遗传代谢性疾病

一、概 述

该年龄阶段表现症状的遗传代谢性疾病诊断较新生儿期及婴儿期容易。由于行走、语言功能以及智力等神经功能进一步退化，神经系统疾病过程得以肯定。如果在1~2岁内

精神运动发育正常，可排除胚胎异常、产前疾病和产伤的可能。以癫痫病发作和肌阵挛为特征的疾病在此阶段鉴别困难，因为癫痫频繁发作引起精神运动功能的显著衰退，抗癫痫药物的使用可加重间脑、皮质功能紊乱。然而，多数缓慢进展的代谢疾病在病程的第2年对神经系统的影响甚微，在一段时间内不能肯定是否有智能的退化或精神发育迟滞。

由于生化异常不同，代谢性疾病可分为脑白质（少突胶质细胞和髓鞘）病变为主和以灰质（神经元）的病变为主。以白质受累为主（脑白质营养不良和白质脑病）的特点为早期出现四肢痉挛性瘫痪，伴有或不伴有共济失调；视力受损伴有视神经萎缩而视网膜正常。癫痫发作和智力衰退则为疾病后期的表现。MRI通常显示白质受损；灰质病变（灰质营养不良和灰质脑病）的特点为早期出现癫痫发作，肌阵挛、失明、伴有视网膜病变和精神智能退化。舞蹈--手足徐动症、共济失调、痉挛性瘫痪和感觉运动传导束受累则出现较晚。在MRI上，仅表现为全面性脑萎缩和脑室扩大。

神经元贮积性疾病、神经轴突营养不良和脂褐质累积症符合灰质病变的特点。异染性、球形体、嗜苏丹脑白质营养不良和婴儿期海绵状变性属典型的白质病。虽这种分类模式对诊断有帮助，但常有一定的重叠。如Tay-Sachs病，虽是一种灰质营养不良，但也有白质改变。

二、幼儿期和学龄前期常见的遗传代谢性疾病

（一）氨基酸病

在Rosenberg和Scriver列出的48种氨基酸病中至少有一半伴有明显的神经功能异常。20种其他的氨基酸病引起肾运转氨基酸功能障碍，后者可继发性损害神经系统。神经系统影响可仅表现为单纯的精神运动发育延迟，轻者，直到2~3年以后才被发现。像其他一些遗传代谢性疾病一样，氨基酸尿症对宫内期的生长、发育、成熟无影响，不干扰分娩。在生后头几个月常无体征。惟一可能早期发现的方法是对新生儿进行筛选。

3种幼儿期和学龄前期氨基酸病：PKU、高酪氨酸血症和Hartnup病，因临床意义较为重要且是不同类型生化缺乏性疾病的典型，将在此予以讨论。其他在本章已讨论过的氨基酸病可以作为参考，如与间歇性共济失调有关的可参考Hartnup病。

1. 苯丙酮酸尿症（PKU，苯丙氨酸羟化酶缺乏症） 本病是最常见的氨基酸尿症。自从1934年由Flling首次发现后，至今一直是氨基酸尿症的一个范例，并体现了医学遗传学的3个原则：第一，其遗传方式为常染色体隐性遗传，符合孟德尔分离规律；第二，PKU举证了Carrod关于遗传因素使化学和生物化学个体化基因作用的基本原则；第三，PKU是一种疾病，高苯丙酮酸血症是在大量L-苯丙氨酸存在环境下其等位基因被表达的一种表现型。因此像Galton认为的那样，PKU的基本表现型决定于遗传本质和营养物质。应该把苯丙酮酸尿症看作是一组疾病，主要因为：①存在普通型和几种轻、重变异型，这些变异型对苯丙酮的耐受不同，但无论哪一型如果在早期未及时治疗，均可引起智力发育低；②其他型，可能是等位基因突变，这种情况下仅有高苯丙氨酸血症而临床无PKU，神经系统不受影响。还有一小部分患者（占3%）即使降低血中苯丙氨酸浓度也不能阻止神经系统损害。

本病的生化异常为苯丙酮酸羟化酶（一种肝酶）缺乏，使苯丙氨酸不能转化为酪氨酸从而引起苯丙酮酸大量排泄。在复杂的苯丙氨酸羟化反应中具体哪一环节障碍尚不清楚。

突变基因定位于第12号染色体。病理检查发现大脑半球髓鞘染色不良，部分患者皮层神经细胞及其树突体积减小。

婴儿在出生时神经系统是完全正常的，只有神经系统长期暴露于苯丙氨酸，并造成神经系统损害时才表现出症状。纯合子的患儿神经系统损害是无法预防的。而且如果母亲为血苯丙氨酸水平升高的纯合子，则胎儿在宫内CNS即受损伤，出生时精神发育就低下。典型的PKU其精神运动发育障碍通常在1岁末被认识，表现为预期应有的精神运动功能迟滞。到5~6岁可测IQ时，IQ常常低于20，偶尔20~50，个别超过50。多动、具有攻击行为、蹒跚步态、双手细微震颤、运动失调、奇异姿势、重复计数样刻板姿势以及轻微锥体束征是常见的临床表现。可有手足徐动、肌张力障碍和明显的小脑性共济失调。癫痫发作见于25%严重发育低下的患儿，开始多表现为屈曲性痉挛，后来出现失神发作和大发作。大多数患者眼睛为浅蓝色，皮肤粗糙、干燥、易患湿疹。患者常散发出一种腐臭味（因苯丙氨酸排泄）。2/3的患儿呈轻度小头畸形，颅底结构正常，没有内脏肿大或骨骼异常。

血清、CSF和尿苯丙氨酸水平明显升高。多在出生时正常，数天后才升高。可用Gruthrie试验进行筛选：1ml正常尿液加入10%氯化高铁3~5滴产生绿色反应，3~4分钟达最强，20~40分钟退色。氨基酸血症患者尿试验呈深棕色，但染色持续存在。枫糖尿病时试验为海蓝色，丙酸和甲基丙二酸血症以及尿中含有酮体、水杨酸盐时该试验呈紫色。

在婴儿，低苯丙氨酸（但不是完全缺乏）饮食能够改善智能发育（苯丙氨酸血浓度应维持在5~10mg/dl）。一旦神经系统症状出现，饮食控制对精神智能状态无作用，但可能改善行为运动。长期饮食治疗有很多不良反应，应该在医生指导下进行。早期放弃饮食治疗，苯丙氨酸浓度超过15mg/dl的患儿智能影响最严重，而坚持饮食控制越长者智能损伤越轻。如只有高苯丙酮酸血症而无PKU者，无饮食治疗指证。

小部分PKU变异型婴儿限制苯丙酮酸饮食不能防止神经系统受损。这种婴儿在新生儿期就出现肌张力障碍性锥体外系僵直（"僵直婴儿综合征"）。根据Allen的报道这种婴儿对生物蝶呤治疗有反应。该型患儿肝脏苯丙氨酸羟化酶水平正常，是因为二氢蝶呤还原酶缺乏或者生物蝶呤合成障碍造成四氢生物蝶呤激活辅助因子合成障碍所致。有报道左旋多巴和5-羟色胺可纠正该病潜在的神经递质紊乱。

晚发型枫糖尿病、组氨酸血症、羟脯氨酸血症与PKU相似，诊断和治疗有共同之处。

2．遗传性酪氨酸血症（Richner-Hanhart病）　约有半数这种氨基酸病婴儿有轻到中度的智力低下，也可有自残和四肢共济运动失调，语言缺陷突出；至1岁末或2岁时因角膜疱疹样糜烂，患儿流泪、畏光和眼睛发红，角膜血管增生使角膜混浊；手掌足底单纯水肿并常伴有痉挛；血液、尿中酮氨酸升高可确定诊断。

低酪氨酸、低苯丙氨酸饮食是维持生长发育的最佳方法。如早期给予可快速缓解症状。口服维生素A可改善皮肤病损。新生儿酪氨酸血症能引起肝脏功能衰竭和早期死亡。

3．Hartnup病　本病以第一个被人们观察到的患病家族命名。可能是常染色体隐性遗传。女性携带者产下的婴儿在出生时是正常的，直到幼儿期或学龄前期发病。

本病为中性氨基酸在肾小管转运障碍，使该类氨基酸在尿和粪便中大量排泄；尿蓝母大量排泄，主要是硫酸吲哚酚，特别是在进食L-色氨酸后；未羟化的吲哚代谢物排泄异

常增高。色氨酸从尿中排泄可造成烟酸合成减少。本病的病理基础尚不明了。

临床特征为间歇性，分布于面、颈、手及下肢的发红、鳞状皮疹，皮损特点类似糙皮病；患儿生长发育延迟，发作性情绪不稳定、易怒、意识混乱和幻觉性精神障碍等人格紊乱；发作性小脑共济失调（站立不稳、意向性震颤和构音障碍）；偶有痉挛、眩晕、眼球震颤、上睑下垂和复视。暴露于阳光、情绪紧张和磺胺类药物可诱发发作。发作持续2周后可有时间不等的相对正常期。随着患儿成熟，发作的频率减少，但部分儿童遗留轻度永久性精神迟滞。

鉴别诊断包括数种间歇性和进展性儿童期小脑性共济失调。

治疗包括避免暴露阳光和磺胺类药物。因与糙皮病症状相似，可给烟酰胺50～300mg/d，经治疗，皮损可消失，但也有共济失调和异常精神行为改善的报道。但是，治疗效果不持久。L-色氨酸乙酯20mg每日3次可能获得更好的治疗反应。

4．其他有间歇性或持久性共济失调、癫痫发作和精神发育低下的代谢性疾病　除Hartnup病，还有数种其他代谢性疾病引起儿童早期发作性共济失调。①本章前面讲述的轻型枫糖尿病和先天性高氨血症（Ⅱ型高氨血症、瓜氨酸血症、精氨酸、琥珀酸尿症、高鸟氨酸血症）；②坏死性脑脊髓病（Leigh）和高丙氨酸血症；③高丙氨酸血症和高脯氨酸血症；④常染色体显性醋氮酰胺型共济失调可在儿童期发病，但更常见晚期发病。

在以上情况下，共济失调为小脑性，症状在不同的时间轻重不一，可伴随有癫痫发作（如精氨酸琥珀酸尿症）。初期共济失调可能被认为是抗癫痫药物治疗的副反应。但共济失调一般持续1周或2周缓解，从而明确与药物治疗无关。实际上，癫痫发作和共济失调是因共同的生化异常所致。所有间歇性共济失调的患者在发作间期运动是相对正常的。但多数患儿呈现不同程度的学习缓慢和持久的智能落后。

（二）学龄前期进行性小脑性共济失调

识别儿童性共济失调是很困难的，困难之处有二：第一，如何确定共济失调的存在；第二，小脑性共济失调与周围神经疾病所致的感觉性共济失调鉴别。因为小脑性共济失调在更多意义上是自主运动而非姿势性运动障碍性疾患。在意向性运动（目的性运动）发育完善之前，常常难以确定共济失调的存在。上肢最早共济运动失调的体征常出现在当婴儿手抓到一个物质将其放入嘴中或从一只手中转到另一手时，表现为一种跳动、波动、震颤性运动；坐位时，头摆动不稳，躯干震颤。开始行走时除了婴儿行走正常的摇摆外，还有一过性运动不协调。感觉性共济失调更难以鉴别，但本年龄组罕见，而且常同时伴有肌无力和腱反射减弱，只有到4～5岁时可进行更详细的感觉检查，才能确定是否有感觉障碍。

这组持久性和进展性小脑共济失调是异源性的，病因各异，部分为Friedreich共济失调。Levy-Roussy病和其他青少年-成年遗传性共济失调，除了具有遗传性的特性外，其病因及病理机制都不清楚。

下列代谢紊乱性疾病可导致儿童期持久性小脑性共济失调：①Refsum病；②β-脂蛋白缺乏症（无β-脂蛋白血症）；③共济失调—毛细血管扩张症；④半乳糖血症；⑤Friedreich共济失调（见另外章节）。Refsum病在遗传性神经病章节讨论，半乳糖尿症已在本章讲述，Bassen-Kornzweig综合征多在儿童晚期发病，见本章下文。在此仅讨论共济失调—毛细血管扩张症。

共济失调—毛细血管扩张症　本病有时也称Louis-Bar综合征，在1926年由Sylaba和

Henner首次报道。这远比Louis－Bar1941年的报道为早。和着色性干皮病和Cockaye综合症相同，共济失调—毛细血管扩张症因DNA修复缺乏所致，为常染色体隐性遗传。第14号染色体有断裂和易位，辐射后存在DNA修复错误。具有明显体液免疫缺陷。数种免疫球蛋白（IgA、IgE、IgG2和IgG4）缺乏或水平降低。免疫球蛋白的缺失是合成减少的缘故。免疫球蛋白合成减少与胸腺发育不良、淋巴结滤泡消失、迟发过敏反应障碍、淋巴细胞减少以及循环抗体形成缓慢有关。

CNS明显的病理改变是脑皮质严重变性，脊髓后索、脊髓丘脑束和周围神经有髓纤维消失；脊髓后根和交感神经节细胞变性改变；脊髓全长前角细胞消失。少数患者，在脑和脊髓白质有散在的、弥漫的、类似在皮肤、黏膜的血管异常改变，其意义不清。另外，黑质、蓝斑核色素细胞脱失，残存的细胞可发现细胞浆内包涵体（Lewy小体）。在后根神经节神经元的卫星细胞（周围细胞）发现有核内包涵体和奇特的核结构。纹状体和下丘脑无改变。

在生后头几年发病，表现正常的儿童出现共济失调性随意运动障碍综合征。发病或多或少与开始行走相一致，表现为极其笨拙和不稳定步态。到4～5岁，出现上肢共济失调、舞蹈手足徐动样动作以及构音障碍；眼球运动呈急跳样，双眼扫视运动慢而潜伏期延长，并有自主凝视不能（患者不能向头转向侧凝视），视运动性眼球震颤丧失。9～10岁时表现出轻微智能减退和轻度多发性周围神经病。即使到疾病的晚期，肌力也无明显减低，但腱反射常常消失。毛细血管扩张为横向分布为主的真皮乳头层下静脉丛，多在3～5岁以后出现，最多见于结合膜外露部分。耳、颈部暴露部分。上肢屈侧皱褶处，鼻梁或双颊呈蝶状，部分患者可见皮肤脱色斑（白斑）、咖啡奶油斑。皮下脂肪消失和早熟性灰白头发。许多患者有内分泌改变（缺乏第二性征、糖不耐受）。本病呈进展性，常在20～30岁因反复发作支气管和肺感染或合并肿瘤（常是淋巴瘤，少数为胶质细胞瘤）而死亡。移植正常的淋巴组织和给予胸腺提取物对患者无效。

（三）异染性脑白质营养不良（芳基硫酸酶缺乏症）

这是另一种溶酶体贮积性（神经鞘磷脂）疾病。为芳基硫酸酶缺乏所致，基因突变定位于22号染色体。此酶缺乏使得脑硫脂不能转化为脑苷脂而在组织中堆积。脑苷脂为髓鞘的主要成分。

在大脑、小脑、脊髓以及周围神经存在广泛的有髓纤维变性。周围神经活检发现雪旺细胞内异染颗粒和含有吞噬物的巨噬细胞存在具有特异性诊断价值。细胞内贮积物（脑硫脂苯胺）染色呈棕橙色而非紫色。在冰冻切片上脑硫脂PAS呈阳性。

本病为常染色体隐性遗传。一般在1～4岁发病（变异型可在生前、儿童后期或成年期发病）。不同的基因突变导致不同的疾病类型。临床表现为进行性运动功能受损（步态紊乱、痉挛），同时有语言减少和智能衰退。初始腱反射活跃，以后随周围神经受累加重，腱反射减弱以至最终消失。有的自始至终表现为肌张力降低、无腱反射，或者肢体痉挛但腱反射降低、传导速度减慢。智能障碍也可出现在运动功能障碍以后。后期可有视力受损，有时伴有斜视、眼球震颤、上肢意向性震颤、构音障碍、吞咽困难和流涎、视神经萎缩（约1/3的患者），可有黄斑周围灰色变性。痫性发作少见，罕见躯体性发育异常。头颅大小多正常，偶见大头畸形。经1～3年，病情发展至不能讲话、无理解力、四肢瘫痪呈卧床状态。晚发型的患者进展缓慢。

诊断性实验室检查发现有 CSF 蛋白含量升高〔750~2500mg/L（75~250mg/dl)〕；尿中脑硫脂明显升高；白细胞、血清和培养的成纤维细胞中芳基硫酸酶 A 缺乏。培养的成纤维细胞和羊水细胞中芳基硫酸酶 A 活性测定可以鉴定携带者和进行产前诊断。

本病应与神经轴突营养不良（见下文）、早发型遗传性多神经病、晚发型 Krabbe 病、儿童型 Gaucher 病和 Niemann - Pick 病进行鉴别。有一种罕见型多发性硫酸酯酶缺乏症，临床表现为聋哑、面部粗糙、干皮病和肝脾肿大，需与黏多糖沉积症鉴别。

成人型异染性脑白质营养不良在后面章节讨论。

有人试图用酶替代疗法或骨髓移植治疗本病，目前不能对此作出疗效评估。

(四）神经轴突营养不良

这是一种罕见病，为常染体隐性遗传。迄今样本最大的一项临床分析（Aicardi 和 Castelein）发现所有的患儿在 3 岁前发病。临床特点为精神运动衰退（丧失行走、站立和说话能力）；肌张力显著降低，但腱反射活跃、病理征阳性；进行性失明伴视神经萎缩，但视网膜正常。痫性发作、肌阵挛和锥体外系体征少见。部分患者有感觉丧失。后期出现延髓球部体征、痉挛和去脑强直并存。病程进行性发展，在 3~8 年内呈去皮层状态以至死亡。肝、脾正常。无面部和骨骼改变。

病理检查在脊髓后索、Goll 和 Burdach 核、Clarke 柱、黑质、下丘脑核、脑干中央核和大脑皮层中发现肿胀的轴突内有嗜酸性球形体，小脑萎缩，以颗粒层为显著。基底节区可见含铁色素沉着（像 Hallervorden - Spatz 病所见）。

CT 扫描和 CSF 检查正常，无生化或血液细胞异常。2 岁以后 EEG 显示特征性高波幅快节律（16~22Hz）。诱发电位可能异常。虽然肌电图显示去神经支配，但神经传导正常。皮肤和结合膜活检发现特征性球形体可确诊。

有一种病程更长、神经系统症状（僵直和痉挛）更显著的晚发型，这种患者智能衰退非常缓慢，视力可正常但有视网膜变性的报道。有些晚发型病例与 Hallervorden - Spatz 病难以鉴别。

(五）婴儿晚期和儿童早期 Gaucher 病和 Niemann - Pick 病

如前文所述 Gaucher 病常发生于婴儿早期，但 Gaucher 病Ⅲ型，可于 3~8 岁发病。临床表现多变，有婴儿 Gaucher 病的特点：如外展瘫痪、吞咽困难、牙关紧闭、肢体僵直和痴呆，同时也有儿童晚期—成年早期型 Gaucher 病的特点：如水平性凝视麻痹、弥散性肌阵挛、癫痫发作和慢性病程。发现脾肿大、Gaucher 细胞、葡萄糖脑苷贮积和血细胞或培养的成纤维细胞中葡萄糖脑苷酶缺陷则可确诊。

婴儿晚发型或儿童期 Niemann - Pick 病引起智能低下、癫痫发作、构音障碍、共济失调和眼球垂直运动麻痹；水平性凝视最终也受累。这类患者肝、脾中发现数种糖脂，尿中黏多糖水平升高。典型的 Niemann - Pick 病内脏中神经鞘磷脂升高，血细胞和培养的成纤维细胞中神经鞘磷脂酶减少。

(六）幼儿期—儿童期 GM 沉积症

Ⅱ型或所谓少年型 GM 神经节苷脂沉积症在 12~24 个月发病，存活 3~8 年。首发体征往往是行走困难、频繁摔倒；后出现上肢运动笨拙、讲话功能丧失、严重智能衰退、逐渐发展成痉挛性四肢瘫痪、假性球麻痹（构音障碍、吞咽困难、流涎）和痫性发作。视网膜改变不定，但多为正常，10~12 岁左右可见黄斑区红斑，视力虽保留但斜视征常见。

面部畸形与 Hurler 综合征类似。肝、脾肿大。主要的实验室发现有胸腰椎体发育不良、轻度髋臼发育不良；骨髓中出现含有空泡和细胞浆绉缩的组织细胞。血细胞和培养的皮肤或纤维细胞显示 β－半乳糖苷酶活性缺乏或缺失。脑神经细胞中 GM 堆积。

（七）神经元蜡样脂褐质沉积症（neuronal ceroid lipofuscinoses）

根据 Shriver 中心溶酶体酶实验室资料，脂褐质沉积症作为一组疾病是婴儿期和儿童期最常见的神经变性疾病。本病有 4 种类型：Santavouri－Haltia 芬兰型、Jansky－Bieschowsky 儿童早发型、Vagt－Spielmeyer 少年型和 Kufs 成年型。除少数成年型外，均为常染色体隐性遗传。神经元细胞浆中贮积物由两种有色脂质，可能是蜡样质和脂褐质交链成不饱和脂肪酸的多聚体。这组疾病缺乏生化标志。过去认为尿中 Dolechols 升高尚未得以验证。

芬兰型患儿经过一段时间的正常发育后，从 3～18 个月渐出现精神运动衰退，同时有共济失调、肌张力低下、肌阵挛。视网膜改变和视网膜电图反应消失；EEG 慢化间有棘波和慢波释放。在几年内患者失明、呈痉挛性四肢瘫痪状态、因并发症死亡。患儿多有小头畸形。

Jausky－Bieschowsky 型经过正常或轻微迟滞的早期发育阶段后，在 2～4 岁出现症状，存活至 4～6 岁。通常首发神经系统症状为痫性发作和由本体感觉或其他感觉刺激包括自主运动和情绪激动诱发的肌阵挛样肌肉跳动。从运动失调、震颤、共济失调、痉挛性步态、腱反射活跃和巴氏征阳性、智能衰退、构音障碍渐发展成痴呆，最终呈缄默状态。相对晚发的患者痴呆是主要的症状。部分患者因视网膜变性和色素沉着，早期发生视力障碍，另一些患者视力可保持正常。如视力受影响，视网膜电图呈等电位。异常包涵体（半透明空泡）见于 10%～30% 循环淋巴细胞，中性粒细胞出现嗜苯胺颗粒；EEG 光刺激诱发出高波幅棘波。早发型可有小头畸形。病理检查发现大脑和小脑皮层（颗粒和浦肯野细胞）神经元消失，神经细胞中出现曲线状贮积颗粒和嗜锇颗粒。皮肤神经末梢和内皮细胞也发现有包涵体，皮肤、结合膜或直肠黏膜活检检查可在生存时确诊。鉴别诊断应考虑婴儿晚发型 GM_1 神经节苷脂沉积症、原发性癫痫、Alpers 病和其他类型的神经细胞蜡样脂褐质沉积症。

脂褐质沉积症（Vagt－Spielmeyer 少年型和 Kufs 成年型）本章后部分讨论。

（八）黏多糖沉积症（mucopolysaccharidosis，MPS）

本组疾病同时有脂质在神经细胞贮积和多糖在结缔组织中贮积，因而造成独特的神经系统和骨骼的联合异常。神经系统受累也可继发于骨骼的畸形和脑底部结缔组织增生、肥厚所致的蛛网膜下腔闭塞和梗阻性脑积水或者颈脊髓压迫症。根据内脏、骨骼和神经系统改变的程度，临床上至少有 7 种可识别的亚型。

一种防止酸性黏多糖（目前已知为葡萄糖麦芽糖）分解的酶缺乏是病变的基础。可在血清、白细胞和培养的成纤维细胞测到该酶缺乏。贮积同样发生于脑、脊髓、心脏、骨骼和结缔组织的溶酶体内。除 Hunter 综合征，所有该病的亚型均属常染色体隐性遗传。Neufeld 和 Muenzer 研究指出各种不同类型的黏多糖沉积症是由于不同酶的某种缺陷引起（表 28－4）。

表 28-4 MPS 分型及临床特点

型号	人称命名	临床表现	酶缺陷	葡糖胺烯糖
MPS Ⅰ[a]	Hurler	角膜混浊、严重骨骼改变和 MR[b]	α-L-Iduronidase	皮硫酸酯和肝硫酸酯
MPS Ⅱ	Hunter	发育不良、角膜正常、MR、关节强直、矮小、内脏肿大	Iduronidase 硫酸酯酶	皮硫酸酯和肝硫酸酯
MPS Ⅲ	Sanfilippo	MR、无或轻度体格改变、多动、肝脾肿大	肝 N-硫酸酯酶	肝硫酸酯
MPS Ⅳ	Morquio	明显骨骼异常、轻度角膜混浊、牙突、智力正常、肝肿大	半乳糖-6-硫酸酯酶	角硫酸酯、软骨素-6
MPS Ⅴ	不再用			
MPS Ⅵ	Maroteaux-Lamy	骨骼发育不良、角膜混浊、智力正常、器官肿大	N-乙酰半乳糖胺	皮硫酸脂
MPS Ⅶ	Sly	骨发育不良、肝脾肿大、角膜混浊	β-葡萄糖醛酸酶	皮硫酸脂、角硫酸脂、软脂

a：轻型表现型，又称 Scheie 或 Hurler Scheie 综合征；b：MR—智力低下。

源自：Priciples of Neurology. 6th ed McGraw Hill Text. 1997.

1．Hurler 病　是 MPS 的经典类型，又称为 MPSIH 型。属常染体隐性遗传，1 岁末发病，表现有严重的智力低下、明显的骨骼畸形（体格矮小、滴水嘴面形、头大、纵向骨缝骨性连接、驼背、手宽、手指短粗、膝肘关节屈曲挛缩）；常有传导性耳聋和皮质脊髓束征；常见的系统性表现有腹部隆起、疝气、肝脾肿大、瓣膜性心脏病、慢性鼻炎、呼吸道感染和角膜混浊。生化改变包括因 L-iduronidase 活性缺乏所致的皮硫酸酯和肝硫酸酯在组织中堆积以及从尿中排泄。另外，患者脑组织中神经节苷脂含量升高。Hurler 病的 Scheie（MPSIS）变异型患者的智能和寿命正常。

2．Hunter 病　与 Hurler 以及其他类型不同，Hunter 型（MPSⅡ）是 X 链锁遗传。临床表现与 Hurler 病相似，但症状较轻，如智能障碍较轻，耳聋也不常见，常无角膜混浊。本病可能有两种亚型：严重型，患者于 15 岁以前死亡；轻型，患者智能相对正常，可存活至中年。尿中出现过量皮硫酸酯和肝硫酸酯。其基础异常是 iduronate sulfatase 缺陷。

3．Sanfilippo 病　为 MPSⅢ型，是常染色体隐性遗传。在 2～3 岁发病，呈进行性智能减退。患者身体矮小，但其他躯体改变较 Hunter 和 Hurler 综合征少而轻。Sanfilippo 病可能有 3～4 种亚型，根据酶缺陷不同分别称为 A、B、C、D 亚型。所有亚型的表现型相同，尿中均有大量的肝硫酸酯排出。

4．Morquio 病　MPSⅣ型，以显著的身材矮小和骨质疏松为特征。骨骼形成不良、脊髓受压呈线状。因牙床突发育不良造成环枢椎脱位、颈脊髓和小脑底面硬膜增厚。智能轻度受影响或完全正常。可有角膜混浊。属常染色体隐性遗传。患者尿中排泄大量角硫酸。已确定本病有两种形式酶缺陷。

5．Maroteaux-Lamy 病　本综合征属 MPSⅥ型，也是常染色体隐性遗传。智能正常，但有严重的骨骼形成不良，部分患儿有硬脑膜狭窄，至成年后出现脊髓压迫症和脑积水。颈部脊髓松解术可改善脊髓功能，脑积水可行脑室分流术。常有肝脾肿大。尿中出现大量皮硫酸酯，这是芳香基硫酸酶 B 缺乏的结果。

6．β-葡萄糖醛酸酶缺乏症（Sly 病）　为 MPSⅦ型，是一种罕见的黏多糖沉积症。

其临床特点尚未精确描述。体格矮小、进行性胸腰椎后突、肝脾肿大和多发性骨骼发育不良改变（见 Hurler 型）是主要的临床表现。因 β-葡萄糖醛酸酶缺乏造成皮硫酸酯和肝硫酸酯在尿中大量排泄。

通过代替疗法（血浆和白细胞）、骨髓移植和转基因等治疗黏多糖沉积症尚在实验阶段。

（九）黏脂病和其他碳水化合物复合性疾病（唾液酸累积症）

近年来，人们对因 β-N-乙酰神经氨酸酶缺陷造成的黏多糖、神经鞘磷脂和糖磷脂在内脏、间质和神经组织异常堆积而引起的数种疾病有了新的认识。部分这类疾病还有 β-半乳糖苷酶缺乏。属常染色体隐性遗传，其大部分临床表现与 Hurler 病相同，但与黏多糖累积症不同，在于尿中黏多糖排泄正常。GM_1 神经节苷脂沉积也常被列为黏脂质累积病类。

1. 黏脂累积症　已知本病至少有 3 种类型。

（1）黏脂累积症Ⅰ型　（黏脂多糖沉积症）外观呈溜口状（gargoylism）病貌，进行性智力发育障碍。黄斑区樱红斑、角膜混浊、共济失调可见于部分患者。有报道淋巴细胞、骨髓细胞、肝细胞及肝脏 Kupffer 细胞空泡变性和腓肠神经异染性改变。

（2）黏脂累积症Ⅱ型（"I-细胞"病）是最常见的黏脂累积症。精神运动发育迟滞在早期出现，少数在 20 岁以后才明显。面部异常和骨膜增厚（复合性骨发育不良，与 GM_1 神经节苷脂沉积症和 Hurler 病相同）是特征性表现；牙龈增生非常突出、肝脾肿大，但无耳聋；角膜混浊发展缓慢。年龄较大的患儿常出现强直-痉挛性痫性发作。多数患儿在 3~8 岁死于心衰。淋巴细胞、Kupffer 细胞、肾小球细胞有典型的空泡形成。骨髓细胞也有空泡形成，另外细胞浆内含有折射颗粒（为此称为包涵体细胞和 I-细胞病）。已有报道本病有黏多糖、糖脂和糖蛋白分解代谢所需要的数种溶酶体酶缺陷。

（3）黏脂累积症Ⅲ型（假性 Hurler 复合性营养不良）　生化改变与 I-细胞病相同，但临床表现不同。假性 Hurler 型直到 2 岁或更晚才出现症状，而且症状相对较轻。生长迟缓、轻度角膜混浊和心脏瓣膜病变是主要的临床表现。

还有一种变异型，称为黏脂累积症Ⅳ，生后不久就发现患儿角膜混浊，1 岁时显示精神运动发育不良，无骨骼畸形、肝脾肿大、痫性发作和其他神经功能异常。皮肤成纤维细胞和结合膜超微结构检查可发现溶酶体包涵体-脂质和黏多糖类似物，其性质有待于进一步确定。

2. 甘露糖苷累积症　这是另一种症状学上难以鉴别的罕见的遗传性疾病。在 2 岁左右发病，具有 Hurler 病面容，有骨骼畸形、智能低下和轻度运动障碍。也可出现皮质脊髓束征、听力丧失、不同程度的牙龈增生和晶体轮辐状混浊（但无弥漫性角膜混浊）。部分病例有肝、脾肿大；放射学检查发现杯状椎体和长骨骨小梁形成不良。淋巴细胞空泡化和颗粒形成是特征性改变。尿中黏多糖含量正常，因 α-甘露糖苷酶缺陷造成甘露糖苷糖尿具有诊断意义。神经细胞、肝、脾和淋巴细胞有含有甘露糖的寡糖堆积。

3. 岩藻糖苷累积症　是一种罕见的染色体隐性遗传病。在 12~15 个月开始出现神经功能退化，进而发展为四肢痉挛性瘫痪、四肢僵直、严重的精神运动衰退，多在 4~6 年死亡。肝肿大、脾肿大、唾液腺肿大、皮肤增厚、过度出汗、正常或典型滴水嘴面容、杯形椎体破坏以及淋巴细胞空泡变性是主要特征。有报道一种慢性进展、可生存至儿童后

期、青春期甚至成年期变异型。这种变异型以精神运动发育不全、角膜混浊、面部畸形、滴口状（gargoylism）病样骨骼畸形和 Fabry 病（弥散性血管角质瘤）样皮肤改变为特征，但无肝、脾肿大。溶酶体 L－岩藻糖苷酶缺乏是关键的生化异常，造成富含岩藻糖的神经鞘磷脂、糖蛋白和寡糖在皮肤、结合膜和直肠黏膜贮积。

4. 天门冬氨酸葡糖胺尿症 本病以早期发病的精神运动衰退、语言发育迟滞、严重行为异常（发作性多动、混合有感情淡漠、少动或精神错乱样表现）；进行性瘫痪、运动笨拙、皮质脊髓束征；角膜云翳（罕见）；视网膜异常及白内障；面容丑陋：低鼻梁、内眦赘皮、口唇及皮肤增厚；肝脾肿大；部分患者腹部隆起。放射检查可显示杯状椎体，血液中可见空泡样淋巴细胞。

这一大组疾病的遗传方式可能为常染色体隐性遗传。目前正在寻找适用于羊水及羊水膜的诊断方法，使产前诊断成为可能。

（十）幼儿和儿童型 Nieman－Pick 病

一些亚急性或慢性神经内脏贮积性疾病，表现为早期肝、脾肿大和晚期（2～4 岁）神经系统受累的病例已屡有报道。Crocker 和 Farber 将其分为Ⅲ型和Ⅳ型 Nieman－Pick 病。神经系统紊乱有进行性痴呆、构音障碍、共济失调，也可有锥体外系征（舞蹈—手足徐动）和水平及垂直性凝视麻痹，后者是鉴别性特征。部分患者以转头代替向一侧侧视，这与共济失调毛细血管扩张症所见相同；有眼球运动性失用症。眼球侧视运动完全由头部被动运动代替（洋娃娃眼运动现象）。眼球集合运动缺陷。脊髓活检发现空泡样巨噬细胞和海蓝组织细胞可确诊。

神经鞘磷脂酶活性正常。这一变异性 Nieman－Pick 病可能与 Elfenbein 所描述的海蓝组织细胞综合征和少年肌病性脂质沉积症相同。

（十一）Cockayer 综合征

本病可能是常染色体隐性遗传方式。发病于幼儿期，而患儿早期的发育正常。主要的临床表现有生长发育迟缓，这在 2～3 岁时变得明显，光敏感性皮炎、小头畸形、视网膜色素沉着、白内障、失明和摆动性眼球震颤、神经性耳聋、精神运动及语言发育迟滞、痉挛性步态及四肢－躯体共济失调偶见手足徐动症；肌萎缩伴有腱反射消失、神经传导速度减低；面部皱缩、眼睛下陷、鼻部突出、凸颅、无汗和无泪（类似早老和鸟头矮小症）。部分患者有基底节钙化，CSF 正常，无具有诊断意义的生化改变。

病理发现脑体积小、纹状体钙化、脑白质营养不良以及小脑皮质萎缩。周围神经呈原发性节段性脱髓鞘改变。病理机制不清。

（十二）Rett 病

1966 年由 Rett 首次描述，推测是一种代谢性疾病，但未确定。只发生于女性，男性纯合子是致死性的。发病率为 1/10 000 新生女婴。

1. 病因和病理 推测 X 染色体有突变，最初认为本病属某种高血氨性代谢紊乱，但未得以证明。在一项研究中发现 90%的患者 CSF 中 β－内啡肽升高，并报道口服阿片受体拮抗剂纳络酮临床症状改善，但这一结果未得到其他作者的证实。病理报告有大脑半球萎缩，伴有神经元脱失、胶质细胞增生和白质海绵样变性，有尸检报道黑质和蓝斑核色素细胞内黑色素减少。对这些病理改变尚无令人信服的解释。

2. 临床表现 临床诊断标准如下：女性，正常分娩和生后早期发育正常；出生时头

围和面容正常；在6~15个月时发病，出现手自主运动丧失，之后语言功能丧失，生长迟滞（包括头颅扩大），手部刻板运动（拧、擦、拍打），逐渐出现共济失调和下肢僵直；不能行走和说话，发作性过度换气和屏住呼吸，有癫痫发作。夜间呼吸正常。EEG呈进行性慢化和杂乱无章。患者可能生存多年。部分患者误诊为Kanner孤独综合征。不同之处在于Rett病早期出现运动功能丧失。

球形细胞脑白质营养不良（Krabbe）、亚急性坏死性脑脊髓病（Leigh病）和Gaucher病也可始于婴儿后期或儿童早期。对此已在本章前部分进行了讨论。家族性纹状体小脑钙化病（Fahr病）和Lesch-Nyhan病虽也可在这一年龄阶段显现症状，但通常在更晚些时候发病，因而在儿童后期疾病一节介绍。

三、幼儿期和学龄前期遗传代谢性疾病的诊断

有关诊断问题该年龄组代谢性疾病与婴儿早期代谢性疾病是相同的。婴儿期代谢性疾病根据临床表现特点分为畸形、内脏肿大和单纯神经系统受损3组，也同样适应于本组疾病的鉴别诊断。像婴儿早期疾病一样，本组疾病某些神经、骨骼、皮肤、眼科、实验室的特征性发现和某些特殊的组合表现形式，常常能帮助诊断。这些体征有：

（一）周围神经受累

无力、肌张力降低、腱反射消失、感觉缺失、传导速度减慢合并有中枢神经系统病损提示异染性脑白质营养不良、Krabbe脑白质营养不良、神经轴突营养不良和Leigh病（少见）。

（二）眼部体征

1．角膜混浊　可见于数种黏多糖累积症（Hurler、Scheie、Morquio和Marteaux-Lamy）、黏脂累积症、高酪氨酸血症、天门冬氨酸葡糖胺尿症（少见）。

2．黄斑樱红斑　可见于GM_2神经节苷脂累积症、GM_1神经节苷脂累积症（半数患者）、脂黏多糖累积症、偶见于Niemann-Pick病。

3．视网膜性及色素沉着　见于Janskey-Bieschowsky脂质累积病、GM_1神经节苷脂累积症、海蓝组织细胞综合征。

4．视网膜萎缩和失明　常见于异染性脑白质营养不良、神经轴突营养不良。

5．白内障　常见于Marinesio-Sjogren综合征、Fabry病和甘露糖苷累积症。

6．毛细血管扩张和视神经失用症　常见于共济失调-毛细血管扩张症、Niemann-Pick病。

7．垂直性眼球运动障碍　常见于婴儿后期Niemann-Pick病、少年肌张力障碍脂质累积症、海蓝组织细胞综合征。

8．急跳样眼球运动、外展受限　见于婴儿后期Gaucher病。

（三）锥体外系体征

晚发型Niemann-Pick病（僵直、姿势异常）、少年肌张力障碍脂质累积症（肌张力障碍、舞蹈徐动症）、Rett病（异常手运动和后期肌张力障碍、僵直）、共济失调-毛细血管扩张症（手足徐动症）、Sanfilippo黏多糖累积症、Ⅰ型戊二酸血症。

（四）面部畸形

Hurler、Scheie、Morquio和Marteaux-Lamy型黏多糖沉积症、天门冬氨酸葡糖胺尿症、

黏脂沉累症、GM_1 神经节苷脂累积症、甘露糖苷累积症、岩藻糖苷累积症（部分病例）、多硫酸酯酶缺乏症。

（五）矮小、脊柱畸形和关节病变

Hurler、Morquio 和其化黏多糖累积症、Cockayne 综合征。

（六）肝脾肿大

Niemann - Pick 病、Gaucher 病、各种黏多糖累积症、岩藻糖苷累积症、黏脂累积症、GM_1 神经节苷脂累积症。

（七）皮肤改变

光过敏（Cockayne 综合征和卟啉病的一种类型）；丘疹样痣（Fabry 病、岩藻糖苷沉积症）；耳郭、结膜、胸部毛细血管扩张（共济失调 - 毛细血管扩张症）；干皮病〔Sjögren - Larsen 病，斑块样皮损（Hunter 综合征）〕。

（八）杯形胸腰椎

各种黏多糖累积症、黏脂累积症、甘露糖苷累积症、岩藻糖苷累积症、天门冬氨酸葡糖胺尿症、多硫酸酯酶缺乏症。

（九）耳聋

黏多糖累积症、甘露糖苷累积症、Cockayne 综合征。

（十）牙龈增生

黏多糖累积症、甘露糖苷累积症。

（十一）空泡淋巴细胞

所有黏多糖累积症、黏脂糖累积症、甘露糖苷累积症、岩藻糖苷累积症。

（十二）中性粒细胞颗粒

所有黏多糖累积症、粘脂累积症、甘露糖苷累积症、岩藻糖苷累积症、多硫酸酯酶缺乏症。

这一年龄阶段最难诊断的是神经轴突营养不良、异染性脑白质营养不良、亚急性坏死性脑脊髓病（Leigh 病）、部分脂褐质累积症和晚发型 GM_1 神经节苷脂累积症。以上疾病均无临床特异性。临床上对诊断神经轴突营养不良有帮助的是发病年龄（1～2 岁发病）；严重肌张力降低但腱反射存在、巴氏征阳性；早期出现视力障碍而视网膜正常；无痫性发作、CSF 正常；电生理示肌肉失神经支配、EEG 慢节律；CT 描述正常。如果 CSF 正常以及神经传导速度、淋巴细胞和成纤维细胞活性测定正常，可以排除异染性脑白质营养不良和 GM_1 神经节苷脂累积症。Leigh 病也可在 1～2 岁发病，表现为肌张力低和视神经萎缩，但眼球运动正常，呼吸改变出现较早。多数患者有乳酸中毒和丙酮酸脱羧酶缺陷可以诊断。此外，Leigh 病的 CT 可出现基底节、脑干低密度灶，而在神经轴突营养不良 CT 扫描则正常。在异染性脑白质营养不良，脑白质呈弥漫性密度减低，这在 MRI 成像上更明显。脂褐质累积症难以准确诊断，皮肤活检发现内皮细胞和神经末梢有线状小体可能是精确的实验室检查。

（陆　伟）

第五节 学龄期和青少年期遗传代谢性疾病

一、概 述

这里包括那些前面已介绍的能够生存至学龄期或青少年期的疾病，也包括经过正常童年在青少年或成年期发病的疾病。这些疾病进展缓慢，严重程度趋于减轻，多数疾病呈显性遗传。有一些疾病如 Wilson - Westphal - Strümpell 肝脑变性，也可为隐性遗传，其神经症状可在 10 岁以后出现，罕见 30 岁以后发病。

遗传学的异源性造成临床表现和生化发现的多样性。已经指出，某一特定突变基因数种等位基因的不同表达，可能具有同一种临床表现型，如 Hurler 病的某一表现型，或者同一基因不同程度的缺陷引造成数种不同的临床表现型。因此，诊断不能只靠临床表现而必须结合生化和遗传分子生物学检查。

这一类疾病常引起神经功能异常如痫性发作、肌阵挛、痴呆、小脑性共济失调、舞蹈 - 手足徐动症、肌张力障碍、震颤、痉挛 - 共济失调性下肢瘫痪、失明、失聪以及中风。这些神经症状在儿童期和青春期的表现与其成年期表现相同。

这一年龄组疾病的临床表现是多种多样的。因不同的病理机制选择性地损伤了特异的神经细胞群，所以，每一种疾病的神经系统症状都有特定的组合方式。这种在疾病过程中针对性损伤特定解剖结构的特异关系，如某种特定的神经细胞对某种致病因子有易患性，说明致病因子具有特异亲和性。这组疾病多表现为特异的临床综合症，还有小部分变异型。当然多数种疾病也可引起相同的综合症。

二、常见学龄期和青少年期遗传代谢性疾病

为说明临床组合的特异性，Adams 和 Victor 将这部分疾病按照其最常见的临床表现方式进行分组：①儿童和青春期进行性小脑共济失调；②家族性肌阵挛和癫痫；③Parkinsonian 型锥体外系综合征；④肌张力障碍和全身舞蹈 - 手足徐动症；⑤双侧瘫痪、皮质盲和皮质性失聪以及其他局灶性脑疾患综合征；⑥伴有卒中的遗传代谢性疾病；⑦代谢性多周围神经病；⑧以人格和行为紊乱为主要表现的遗传代谢性疾病。

如同生后早发性代谢性疾病，通过发病年龄、区分灰质白质病变便于临床诊断。下文在讨论到每一种疾病时，都会列举一些变异型。值得注意的是，这类疾病虽有特异亲和性，但绝不是只影响神经系统某一部分和某一特殊部位，病损也不仅仅限于神经系统。常常表现为震颤、肌阵挛、小脑性共济失调和舞蹈 - 徐动症等不同形式组合形成的混合性神经系统综合征。有时很难确定以哪一种类型的运动障碍为主。一旦发现有生化的异常，常能提示某一非神经组织病变存在，这一受累组织是否表现出症状取决于其病变的程度。

（一）以进行性小脑共济失调为主要表现的遗传代谢性疾病

在前一节已经提到一组以急性、发作性或慢性小脑共济失调在儿童早期发病的疾病。这些疾病中部分已知（大部分不知）是属代谢性的。在大年龄组发病的共济失调已证实为代谢性的极少。大部分与代谢有关的慢性进展性共济失调属晚发型脂质沉积症。其他儿童后期和青少年期小脑共济失调，只有 Bassen - Kornzweig 棘红细胞增多症属于真正的代谢性疾病，也可以把晚发型 GM_2 神经节苷脂累积症、Refsum 病、共济失调 - 毛细血管扩张症

和长期维生素 E 缺乏症包括在内。Refsum 病属多周围神经病，将在另一章介绍。共济失调 - 毛细血管扩张症虽见于学龄期，但共济失调症状可早在 2 岁时出现，因此已在前一节幼儿期共济失调中讨论。维生素 E 缺乏性神经系统病变在营养障碍性疾病一章讨论。

目前归类为变性疾病的进行性小脑性共济失调，可能在不久的将来会被证实具有生化异常，而被重新归类到代谢性疾病。因而，面对进行性小脑性共济失调，读者应该参考本章和其他相关章节的内容。

在学龄期和青少年期以急性发病的小脑性共济失调多为非代谢的，常常是感染后脑脊髓病的症状之一，也可是缺氧后、脑膜炎后和高热后状态、或是某些药物中毒的表现。这一年龄组，单纯的小脑性共济失调应考虑感染后小脑炎、小脑肿瘤（髓母细胞瘤、星形细胞瘤、成血管细胞瘤和 Lhermitte - Duclos 神经节细胞瘤）。MRI 常能提供诊断依据。

1. Bassen - Kornzweig 棘红细胞增多症（β - 脂蛋白缺乏症）　该病由 Bassen - Kornzweig 于 1950 年首次报道。为常染色体隐性遗传。于 6 ~ 12 岁发病。首发症状四肢无力、腱反射消失和感觉性共济失调（脊髓痨型），后期混合有小脑性共济失调。在肌无力步态不稳之前常先有脂肪痢，此时常怀疑为腹部疾病。后期，半数以上患者因视网膜变性而视力丧失（与视网膜色素沉着相似）。其他临床特点还有脊柱后侧弯、弓形足和巴氏征阳性，神经系统紊乱发展相对缓慢，但在 20 ~ 30 岁患者常呈卧床状态。

实验室发现有棘突状或棘状红细胞，血沉低和血清低密度脂蛋白明显降低（胆固醇、磷酸脂和 β - 脂蛋白水平低于正常）。病理发现肠道黏膜泡沫样、空泡样内皮细胞（造成吸收障碍），腓肠神经活检发现有髓样纤维减少；小脑浦肯野细胞、颗粒细胞脱失，后柱和脊髓小脑束纤维减少，前角和神经节细胞脱失，肌纤维减少，心肌纤维化。有人提出本病最本质的缺陷是因小肠黏膜对脂肪吸收障碍使机体不能合成细胞脂蛋白。维生素 E 缺乏可能是致病因素，因此低脂肪饮食同时给予大剂量维生素 A 和 E 可阻止神经系统紊乱的进展。

2. 家族性低 β - 脂蛋白血症　本病与无 β - 脂蛋白血症相似，有低 β - 脂蛋白血症、棘红细胞增多症、视网膜色素变性和苍白球萎缩（HARP 综合征）。属常染色体显性遗传，杂合子显示部分症状。空肠黏膜可见脂肪滴，说明脂肪吸收不良。欧洲、亚洲和美国均有病例报道。治疗包括限制脂肪摄人和补充维生素 E。

一种以棘红细胞增多的症、遗传性舞蹈症和肌张力障碍为特征成人家族性低 β - 脂蛋白血症与本病相似，但缺少脂质吸收不良的证据。

很多代谢性紊乱，共济失调是重要的的临床特点。其中部分伴有多肌阵挛和黄斑区樱红斑（唾液酸沉积症或神经氨酸沉积症见下文）。小脑性共济失调是 Unverricht - Lundborg (Baltic) 病和 Lafora 小体病的突出特点。已在婴儿晚期和儿童早期遗传代谢性疾病一节讨论过的 Cockayne 综合征和 Marinesco - Sjgröen 病可持续到儿童晚期和青春期，甚至可能在这一年龄阶段发病。在脑膜性黄瘤病（见下文），痉挛性瘫痪和假性球麻痹与小脑性共济失调共存。Prader - Will 病儿童除了肥胖、性缺陷和糖尿病外，还有步距增宽、动作笨拙。Rosenberg 等报道了一个家族 5 例高尿酸血症、脊髓小脑性共济失调和耳聋综合征的男性患者，但未发现有 Lesch - Nyhan 病的酶缺陷。Marsden 等还观察到肾上腺皮质营养不良可以共济失调为症状发病于儿童晚期（见下文）。

3. 遗传性发作性小脑性共济失调　是一种并不少见的周期性共济失调综合征，与家

族性阵发性舞蹈－徐动症和周期性肌张力障碍相似。这种小脑综合症定位于19号染色体长臂，符合显性遗传。在儿童期或成年期发病，表现为发作性共济失调、眼球震颤、构音障碍，每次发作持续数分钟或数小时。发作间期患者无症状或仅表现轻度的眼球震颤或共济失调。Griggs等建议醋氮酰胺250mg，每日3次，可预防发作。

（二）以家族性多肌阵挛为主要表现的遗传代谢性疾病

肌阵挛可见于很多情况。虽然不是所有的肌阵挛表现都一样，但有共同的临床特点：部分、整块或一组肌群快速、随机、无节律的抽搐。肌阵挛性收缩以其短暂性与舞蹈动作不同。但两种现象都是灰质病变的症状。

在某些情况下，肌阵挛可代表一相对独立的疾病。另一些情况下，可与癫痫或手足徐动及肌张力障碍综合征混合存在。肌阵挛更常与小脑性共济失调相伴，这也是将其放在进行性小脑性共济失调之后介绍的原因。获得性多肌阵挛（如亚急性硬化性全脑炎时）已在第十六章讨论。这里只介绍已明确或推测与代谢紊乱有关的肌阵挛性疾病。

1．婴儿肌阵挛脑病 最初由Kinsbourne描述，早期发育正常，第9～20个月发病，男女均受影响，广泛而有持久的（除深睡眠时）肌阵挛性。肌阵挛持续1周左右，累及全身肌肉，严重地干扰了正常的肌肉活动。眼球表现为快速无规律的耦合运动（一种斜视型眼肌阵挛性“舞蹈眼”）。儿童表现易激惹和断续语言。所有的实验室检查正常。

肾上腺皮质激素，如地塞米松可抑制肌阵挛，维持正常发育。部分患儿在肌阵挛停止后出现反应迟钝和轻度共济失调。有些患儿需皮质激素治疗5～10年，一旦停药，肌阵挛可复发。一般抗癫痫药物无效。

相同的症状还见于成人神经细胞瘤，罕见于支气管源性和其他隐匿性肿瘤。在青年人可为一种不明原因的一过性疾病（可能是病毒感染所至）。

2．家族性进行性肌阵挛 儿童晚期和青春期家族性肌阵挛病被分为5大类：①Lafora或淀粉小体型（见第二十二章）；②少年脑视网膜变性；③樱红斑—肌阵挛（唾液酸沉积症或神经氨酸沉积症）；④线粒体脑病；⑤一种更为良性的变性病（Hunt小脑协同失调肌阵挛）。家族性肌阵挛也可能是GM_1神经节苷脂沉积症和高歇病的突出表现，这两种病偶可在这一年龄阶段发病。

（1）多葡糖小体病 与Lafora小体病紧密相关的另一种疾病。由Robitalle等首次报道并在中枢和周围神经发现葡糖胺小体。报道的4例患者临床表现有痴呆、舞蹈症和肌萎缩伴有或不伴有的感觉丧失。相同的小体也发现于肝脏和心脏。发病于成年期，其病因为多聚糖堆积。肯定诊断是在周围神经轴突或肝脏发现葡糖胺小体。

（2）少年脑视网膜变性（蜡样脂褐质沉积症） 如上所述，这是一种最多变的脂质沉积症。晚发型显著的临床特征为严重的肌阵挛、癫痫发作和视力丧失。

1）少年型 黄斑是第一病损部位，呈黄灰色变性区，与樱红斑和Tay－Sachs病的灰色斑不同。最初色素颗粒很细，呈尘埃样；后期，相互凝聚成髓样小体样视网膜色素瘤。肝、脾不大，无骨骼改变。Sjögren在瑞典调查了大量的婴儿晚发型和少年型患者，总结了该病上述症状及其他临床表现的普通发展规律。他将该病分为5期：①视觉受损，有时病变数月前有前驱视网膜病变；②约2年后出现全面性癫痫发作和肌阵挛，常伴有易激惹，情绪控制不良和口吃、急跳样语言；③渐出现智能改变（记忆力差、精神活动减少、注意力不集中）。此时，运动通常呈缓慢、震颤样、类似帕金森病样运动，同时又有小脑性共

济失调和意向性震颤，这样加起来类似 Wilson 病的运动特点；④严重痴呆期，此时患者不能独立生活，丧失说话能力，当受到干扰或强迫运动时大声尖叫，肌肉废用性萎缩，腱反射活跃，跖反射伸性；⑤最终，患者屈性卧位、失明、无语，伴有明显伸性跖反射，偶呈肌张力障碍姿势，10～15 年内死亡。

在早期 EEG 出现偶发的、高波幅 3 相波具有诊断意义。后期随着癫痫发作和肌阵挛渐减少和停止，EEG 表现为 θ 波。一旦视网膜受累，视网膜电图波形消失。CT 和 MRI 扫描示脑室轻度扩大。CSF 检查正常。最好通过组织活检，特别是皮肤汗腺电镜检查确定诊断。没有发现酶缺陷存在。

2) Kufs 型　即使在疾病后期（5～25 年）常无视力和视网膜的改变，疾病的发展更为缓慢，个性改变、癫痫发作及同等程度的肌阵挛存在是主要的临床表现。随疾病发展，出现小脑性共济失调、痉挛和强直或手足一徐动，也可表现为混合运动障碍伴有痴呆。

在所有的脂质沉积症都有肯定的生化基础。但本型血清氨基己糖苷酯酶活性正常，脑内无神经节苷脂增高。Zeman 等发现胞浆内包涵体呈自动荧光蜡样质和脂褐质组化反应阳性，但这与细胞老化性脂质物质沉积症无生化区别。Williams 等发现锥体细胞和多形神经细胞轴突近端有梭形扩大。除了神经细胞内有由线状小体，部分呈印指状外，轴突腱状部的 II 型突触数目减少。这些改变之后继以神经元消失。

(3) 儿童期、少年期 GM_2 沉积症　早期隐性遗传型 GM_2 神经节苷脂沉积症在这一年龄阶段发病。Meek 等在医学文献中发现有 24 例报告（20 个家族）。共济失调和构音障碍常常是首发症状，以后出现痴呆、吞咽困难、痉挛、肌张力障碍、癫痫发作和肌阵挛。非典型性樱红斑见于部分病例。生化改变，如氨基己糖苷脂酶 A 缺乏，与 Tay－Sachs 病相同，但没有那么严重和广泛。疾病的进展缓慢，可维持多年。有部分患者发病于青春期并存活至 40 多年。

(4) 有多肌阵挛的晚发型高歇病　典型的高歇病偶尔可在儿童晚期青春期或者成年期出现癫痫发作，表现为严重而弥散的肌阵挛。核上性凝视障碍（视缓慢、扫视和追逐性水平凝视麻痹）、小脑性共济失调、病程呈缓慢进展，智能相对完好，脾肿大。病理和生化改变与早发型高歇病相同。

(5) 樱红斑—肌阵挛综合征　这是一种相对新的、在遗传学上以因数种组氨酸酶缺乏所致的唾液酸化葡萄糖多肽贮积为特征的疾病。部分患者在儿童晚期或青春期发病，其他一些患者发病甚至更晚。除了 Rapin 等报道的病例外，医学文献还有 24 例相同的报道，多数患者首发症状为视力受损伴有黄斑区樱红斑，这与 Tay－Sachs 病表现相同，与 GM_1 神经节苷脂酶沉积症、Nieman－Pick 病和异染性脑白质营养不良不太一致。后期出现多肌阵挛和小脑性共济失调，患者不能自理。智能状态相对正常。肝、脾不大，但在 Kupffer 细胞、肠道肌层神经细胞、大脑神经细胞可发现贮积物。估计在小脑和视网膜神经细胞也有贮积。尿中有唾液酸化寡糖，培养的成纤维细胞有唾液酸酶缺乏。

(6) 齿状核—红核—小脑萎缩伴多肌阵挛　本病是一种小脑—齿状核传出系统进行性变性疾病，由 Ramsay Hunt 最早描述为肌阵挛性小脑协同不能。发病于儿童晚期，两性均可患病，可能为多病因性。Hunt 的病例是进行性共济失调伴有严重的动作性肌阵挛。癫痫发作不常见，智能相对保留。齿状核神经元及其脑干的上下行轴突逐渐消失。半数以上的患者靠临床和生化检查不能做出诊断。有作者报道只影响面肌和球部肌肉的局限性、有

节律、极为缓慢的肌阵挛。另一种称为肌阵挛癫痫伴有破碎红纤维（MERRF）的线粒体病变，在20岁以后或更晚以肌阵挛、共济失调发病，在本组疾病的鉴别诊断中应考虑。

（三）以癫痫为主要表现的遗传代谢性疾病

这组疾病有多种癫痫发作类型，多数为全身性发作，不出现典型的小发作。部分疾病可引起局灶性发作，由单纯或复杂性部分发作转化为全面性发作。癫痫由一系列多肌阵挛渐进为全身运动性发作，高度提示遗传代谢性疾病。感觉诱发性发作是这类癫痫的另一个显著特点。

（四）以锥体外系综合征为主要表现的遗传代谢性疾病

可参阅锥体外系疾病一章。典型的帕金森综合征以僵直、震颤、运动过缓为特征，虽肌力相对保留、无皮质脊髓束征，但因患肢支配不灵（运动减少或运动不能），患者的运动效率明显降低。其他的临床综合症有舞蹈－手足徐动症、肌张力障碍和凝视痉挛。

中年或成年后出现帕金森综合征或者该综合征的部分症状常提示帕金森病或黑质纹状体系统变性。而在儿童后期和青春期发病的此类锥体外系运动障碍则应考虑：①Wison－Westphal－Strümpell肝脑变性；②Hallervorden－Spatz病；③多巴反应性肌张力障碍或以及相关的少年型帕金森病等。后2种疾病可能有代谢异常，但尚未明确。

（五）以肌张力障碍和全身性舞蹈－手足徐动综合征为主要表现的遗传代谢性疾病

肌张力障碍和舞蹈徐动症没有本质的不同。如果检查患者，可发现两种不自主运动的变化，常见快速、不定式的舞蹈和投掷性不自主运动。震颤麻痹和肌阵挛也可出现在这种不自主运动之中。手足徐动和肌张力障碍时，肌肉张力可不断变化，高低不可预测。

有数种少见的遗传代谢性疾病以舞蹈、手足徐动和肌张力障碍为特点。

1．Lesch－Nyhan综合征和高尿酸血症　是一种罕见的X－性链锁隐性遗传的代谢性疾病。以Lesch－Nyhan（1964）的名字命名。次黄嘌呤－尿嘌呤－磷酸核糖转移酶（HPRT）缺乏是发病基础。HPRT基因位于Xq26－q27，通过DNA分析可准确检出男性患者和女性携带者。酶缺陷影响了次黄嘌呤的排泄或分解为黄尿酸和尿酸。生化异常与CNS功能异常的关系尚不清楚。

患儿出生时正常，多在6～9个月时出现症状，以后发育迟缓。初始肌张力降低，后期肌张力升高。还可有行为异常，表现为易怒和强迫性行为。针对口唇的强迫性自残发生较早（在2～3岁），痉挛、舞蹈徐动症及震颤出现较晚。多数患儿可以行走。语言发育迟缓，即便能讲话，也有终生构音困难。中度智力低下。10岁以上的患儿，耳朵上可出现痛风石，患痛风性肾病的危险增加。血清尿酸水平7～10mg/dl。多数典型病例存在次黄嘌呤－尿嘌呤－磷酸核糖转移酶（HPRT）缺乏。

鉴别诊断应考虑因产伤、慢性肾病性脑病所致的非特异性脑发育不全伴有咬手、自残和手足徐动的情况。有报道一个高尿酸血症家系表现为脊髓小脑共济失调和耳聋，还有一个家系表现为孤独症和精神发育迟滞，二者均无Lesch－Nyhan病的酶缺陷。

黄嘌呤氧化酶抑制剂别黄嘌呤可阻断尿酸代谢的最后通路，从而降低Lesch－Nyhan病的尿酸生成，预防尿酸尿性肾病，但对CNS症状无效。尿苷5－磷酸和肌苷5－磷酸（二者在Lesch－Nyhan病均缺乏）代替疗法对患者无意义。5－羟哚酚与左旋多巴合用可获得暂时的疗效。有报道在氟哌啶醇无效时，氟奋乃静能缓解自残症状，对行为的调节也有一定的价值。

2. 基底节和小脑血管钙化（甲状旁腺功能低下综合征，Fahr 综合征） 基底节轻度铁锈化和钙化在正常老年人（和其他哺乳类）是可见的。颅脑 CT 和 MRI 的广泛应用使其更为常见。一般作为无临床意义的老化现象。当出现在生命早期或与颅骨等密度时，应该视为异常。Fahr 最早报道了 1 例成年患者，因而以其姓名命名。

一种舞蹈徐动和强直症状突出的基底节和小脑钙化引起很多作者的注意。临床表现可呈帕金森综合征或者呈双侧舞蹈徐动症，部分患者智力发育低下。一种家族型、呈常染色体隐性遗传的基底节、小脑钙化，在青春期和成年早期发病，临床表现具有舞蹈手足徐动、震颤共济失调和痴呆的复杂综合征。血清钙水平正常，没有已知的钙化原因。

在甲状旁腺功能减退（原发性或获得性）和假性甲状旁腺机能减退（一种罕见的家族性疾病，临床特点为甲状旁腺机能减退症状和体征，同时伴有特征性骨骼和发育性异常）的患者，血清钙离子浓度降低，这种低钙不仅可引起抽搐和癫痫样发作，有时还可引起舞蹈 - 手足徐动症。推测后一症状与基底节钙化有关，可见于半数甲状旁腺功能低下的患者。另外，少数患者有小脑受损的体征。

Sly 等曾报道家族性发病的尾状核、豆状核、丘脑和额叶白质钙化伴有骨质疏松（"大理石"）和肾小管性酸中毒的患者，临床上有多脑神经麻痹，还有视神经萎缩以及精神运动发育迟滞和学习障碍，但无锥体外系体征。脑神经麻痹是由于脑神经孔处骨性侵犯所致，其严重程度较致死性骨质疏松所致的脑神经麻痹明显轻。本病呈常染色体隐性遗传，其本质的异常是红细胞内可能还有肾脏和脑内碳酸酐酶Ⅱ缺乏。

3. 其他与舞蹈 - 手足徐动症和肌张力障碍有关的代谢性疾病 偶尔 Kufs 型蜡样脂褐质沉积症、GM_1 神经节苷脂沉积症、晚发型异染性脑白质营养不良、Niemann - Pick 病（C 型）、Hallervorden - Spatz 病以及 Wilson 病可以肌张力障碍或手足徐动症为主要临床表现的综合征。因这些疾病有其他的临床特征，常能在短期内明确诊断。

戊二酸血症（Ⅰ型）是另一种罕见的代谢性疾患，除有间歇性酸血症外，还有进行性舞蹈手足徐动和肌张力障碍。部分患者也可有运动共济失调和不同程度的智力低下。尿中含有戊二酸和其他代谢产物，如 3 - 羟基戊二酸和谷氨酸。戊二酸辅酶 A 脱氢酶缺乏是根本的问题。在血细胞、肝细胞和成纤维细胞可发现这种酶缺陷。神经病理发现尾状核、豆状核和苍白球神经细胞脱失和胶质细胞增生，白质可呈海绵样变性。

关于锥体外系运动障碍最后还应指出，获得性的锥体外系运动障碍比遗传性要常见的多。手足徐动症的原型是继发于出生时低氧性脑病所致的基底节大理石样变，这种改变是在 1 岁以后表现症状、持续终生的双侧手足徐动症的基础。Rh 和 ABO 血不兼容性所诱发的胎儿成红细胞增生症和核黄疸可能是引起同一年龄组阶段双侧手足徐动症的另一常见原因，但因有耳聋和上视麻痹不难鉴别。Crigler - Najjar 型遗传性高胆红素血症具有上述同样的症状，极少数情况下核黄疸（伴有共济失调或手足徐动症）可晚到儿童期甚至青春期出现，葡糖苷酸 - 胆红素交合障碍是其生化缺陷。

在鉴别舞蹈 - 手足徐动症和肌张力障碍综合征时应考虑数种少见的、只能归类为家族遗传变性病类的疾病。其中扭转性肌张力障碍是最熟悉的例子。一种具有帕金森病特征、并对左旋多巴有反应的家族变异型疾病（Segawa 病）将在另一章讨论。

（六）以双侧偏瘫、皮质盲和其他去大脑症状为主要表现的遗传代谢性疾病

是以慢性家族性脑白质营养不良为主体的一组"白质"综合征。包括多种疾病，其中

部分无疑是代谢源性的，有些病因尚不明。这类疾病与前面所述的大脑灰质病变（灰质营养不良）不同。灰质病变的代表症状是痫性发作、肌阵挛、舞蹈症、手足徐动症和震颤。对脑白质营养不良的传统认识基于识别症状和体征是否由传导束（皮质脊髓束、皮质延髓束、小脑臂、感觉和内侧纵束）和视觉传导路（视神经、视束、膝放射）病变引起，不伴或少见有痫性发作、肌阵挛和 EEG 棘慢波异常。这种鉴别并不总是可靠的，特别是在疾病晚期。异染性和正染性等脑白质营养不良的术语来源于病理标本的染色特点。

1. 肾上腺脑白质营养不良（嗜苏丹性脑白质营养不良伴有皮肤色素沉着和肾上腺萎缩）　是白质营养不良和 Addison 病的组合，最初归类为 Schilder 病，现在已列为一独立的代谢性脑病。为 X－链锁隐性遗传，发病率为 1/20 000 个男新生儿。

本质的缺陷是极长链脂肪酸在过氧化体的氧化受阻，造成极长链脂肪酸在脑和肾上腺沉积。缺陷的膜蛋白编码基因位于染色体 X28，紧靠色觉基因。

病理可见大量髓鞘变性，病变多不对称地分布在大脑、脑干、视神经、有时在脊髓的不同部位。新的病灶可见巨噬细胞吞噬髓鞘变性产物，称嗜苏丹变性。轴突也受到破坏，但相对较轻。肾上腺皮质萎缩，残存的细胞和浸润的组织细胞含有异常脂类物质。睾丸间质明显纤维化，输精管萎缩。电镜发现脑巨噬细胞和睾丸 Leyig 细胞有特征性细胞浆内层状包涵体。

通常在 4～8 岁发病，少数可晚些时候发病。本病的普通型只侵犯男性（可能是 X－链锁隐性遗传）。肾上腺功能不足或者是大脑病损的症状都可作为首发症状。临床表现有：皮肤呈青铜色色素沉着，口腔黏膜、乳头、肘膝关节和阴囊明显的色素沉着；四肢运动障碍伴有构音障碍和吞咽困难（假性球麻痹）；痫性发作；精神智能衰退；部分患者伴随皮质盲；后期以双侧偏瘫（开始不对称）、假性球麻痹、失明、耳聋和所有高级皮层功能受损为特征。

本病有一种脊髓周围神经病型（肾上腺脊髓周围神经），肾上腺功能低下自幼儿期就存在，但只有在 30 岁以后才出现进行性痉挛性下肢瘫痪和相对轻的多发性周围神经病。

Moser 等应用临床和生化标准将本病分为 4 个亚型：①家族性 Addison 病：男性患者无神经系统受累，在女性有轻度痉挛性下肢瘫痪；②年轻男性进行性脑白质变性：常有皮质盲；③少年或青年男性有脑和脊髓受累的中间型；④成年男性的进行性脊髓变性；⑤杂合子女性慢性进行性脊髓病变；⑥男婴可能出现的“生产时发病”型。

重要的实验室发现有血清钠、氯水平降低，血钾升高，这反应肾上腺萎缩。肾上腺萎缩引起皮质类固醇激素分泌减少、血清皮质醇水平降低、ACTH 刺激后无 17－羟甾酮固醇升高，这些生化改变具有诊断意义。肾上腺功能低下可以是本病的惟一表现。CSF 蛋白含量常可升高。测定红细胞、白细胞或培养的成纤维细胞极长链脂肪酸水平增高可明确诊断。同样的方法可以检出女性携带者，但敏感性只有 85%。

肾上腺代替疗法可延长寿命，偶尔使部分神经症状缓解。富含不饱合脂肪酸饮食和避免长链脂肪酸摄人在部分患者能缓解疾病的进展。

2. 家族性正染性脑白质营养不良　这是一种广泛而对称的大脑、小脑、脊髓白质变性而无内脏病变的疾病，认为是一种常染色体隐性遗传病，也有显性遗传的报道。但资料尚不足。

发病年龄从 1～15 岁不同。有晚至中年发病的正染性或异染性脑白质营养不良

(MCD）患者。袁云等报道一个家系 5 例本病患者，均在 30 岁以后患病，表现为头痛、进行性痉挛性截瘫、延髓麻痹和痴呆。Bosch 和 Hart 报道了一例男性患者在 62 岁发病，临床表现为痴呆和多周围神经病。本病的临床特点为智能减退及痉挛性瘫痪、腱反射亢进、巴氏征阳性、僵硬碎步态。随着疾病进展 3～5 年后，视力丧失、语言功能丧失，随后听力丧失，最终呈去大脑状态。

部分本病患者与前一节所讨论的 Pelizeus－Maezbacher 和 Cockayne 病不易鉴别。

3．Scholz 脑硬化 本病与白质病变紧密相关，儿童期起病，以皮质盲、耳聋、失语和痉挛性四肢瘫痪为特点。少数患者有舞蹈－手足徐动症。

4．多囊性白质变性 是一种可能为常染色体隐性遗传的儿童早期或后期性疾病，造成四肢瘫痪、失明、耳聋、失语和其他高级功能障碍。可有癫痫发作，但不常见。

5．脑腱性黄瘤病 是一种罕见的疾病，可能是常染色体隐性遗传。常见于儿童后期以白内障、腱鞘和肺黄瘤病发病。随病情发展出现学习困难、滞留记忆障碍、注意力、视空感知力缺陷（最早的神经性表现），以后则出现痴呆、共济失调或共济失调痉挛步态、构音障碍、吞咽困难和多周围神经病。后期（5～15 年后）患者呈卧床，生活不能自理状态，常在 20～30 岁死亡。神经病理发现在脑干和小脑，有时在脊髓有大量胆固醇结晶。造成相同区域对称性髓鞘破坏。CT 和 MRI 可显示病灶。

原胆酸合成障碍造成肝脏生成胆固醇和胆甾烷醇增多，这些产物在脑和腱膜沉积是本病的生化基础。

多数患者血清胆固醇水平正常，有些患者可高达 450mg/L。腱黄瘤含胆固醇，其中有 4%～9%是胆甾烷醇（双氢胆固醇）。血清和红细胞中胆甾烷醇水平升高，杂合子也可有同等水平的升高。

长期接受鹅胆酸 750mg/d 治疗的患者，皮质脊髓束征、小脑体征和痴呆减轻。该药能纠正胆酸合成缺陷、改变低鹅胆酸状态。理想的治疗应始于神经症状出现以前。

（七）以卒中为主要表现的遗传代谢性疾病

儿童期常有卒中发生，其中多数是因为凝血系统遗传性紊乱，蛋白 C 缺乏就是典型的例子。但也可因神经代谢障碍引起。在众多的病因中，有 3 种代谢性疾病在诊断时必须考虑：高胱氨酸尿症、Fabry 和亚硫酸氧化酶缺乏症。其他少见的有 Tangier 病和家族性高胆固醇血症。年青人卒中也可能是线粒体病 MELAS 型的主要特征。

1．高胱氨酸尿症 属常染色体隐性遗传，与 Marfan 病相似。体形修长、四肢过长、有时有脊柱侧弯和蜘蛛足样指（趾）（变长，呈蜘蛛足样指、趾）、肌肉细薄无力、膝外翻、高足弓和脊柱后突是典型的骨骼特征。头发稀少易断、秃顶；两颊潮红和网状青斑是常见的皮肤改变；可有双侧晶状体脱位（常是下脱位），造成虹膜震颤外观（虹膜震颤），神经系统惟一的症状是智能发育低下，常是轻度的，以此可与 Marfan 病区别。后者智力不受影响。

在疾病的后期出现血管改变，冠状动脉、脑动脉和肾动脉增厚、纤维化。有人提出是因血小板有异常改变利于脑动脉凝血和血栓形成。部分患者在青春期死于冠状动脉梗塞。心脏病变也可能是脑动脉栓子的来源。

血、CSF 和尿中胱氨酸升高。因为遗传的胱硫醚合成酶缺乏造成胱硫醚合成障碍。胱硫醚是包括脑在内的多脏器必须的基础物质。这可能是智力低下的原因。血浆中蛋氨酸水

平也升高。脑梗死很显然是动脉血栓形成和栓塞性梗阻。低蛋氨酸饮食和大量（50～500mg）维生素 B_6（胱硫醚合成酶辅酶）可降低胱氨酸的排泄。如血管损伤已经发生，应用抗凝剂预防进一步的梗死。

高胱氨酸尿症也可因 5－10－亚甲基四氢叶酸还原酶缺乏引起。临床有多发性脑血管病损、痴呆、癫痫和多周围神经病。多周围神经病可能是同时有叶酸缺乏的结果，部分患者也可能因慢性苯妥英钠中毒引起。

2．Fabry 病（Anderson－Fabry 病，遗传性行为异常脂质沉积症）　本病也称弥漫性血管角质瘤，为 X 链锁隐性遗传。在男性发展为完全型，女性携带者则表现为不完全性。原发病因是 α－半乳糖苷酶缺乏引起酰基鞘氨醇己三糖苷在血管内皮和平滑肌细胞，在肾小管和肾小球细胞以及在神经系统众多部位（下丘脑、杏仁核、黑质、网状结构、脑干其他核团、脊髓前角和侧角、交感神经和背根神经节）堆积。病变在儿童或青春期以间歇性撕裂样疼痛和四肢末端触痛发病。这些疼痛症状有明显特征，即因发热、高温气候、剧烈活动加重。一般无感觉丧失，曾有一组病例记录有自主神经紊乱。后期因广泛的血管病变导致高血压、肾脏损害、心肌扩大和心肌缺血。在成年早期出现脑血栓性梗死。血管角质瘤的特征是多位于脐周，与小血管瘤一样轻轻按压后消失。

3．亚硫酸氧化酶缺乏症　本病在新生儿代谢性疾病已作过简单的讨论。卒中是本病的并发症，患儿出生时就有发育迟缓、癫痫发作，后出现偏瘫、失语。可有晶体半脱位。血中亚硫酸、硫代硫酸和一种不正常氨基酸－S－硫化半胱氨酸水平升高。有报道患儿对低硫氨基酸饮食有反应。

（八）以行为和智能改变为主要表现的遗传代谢性疾病

虽然在众多的社会适应不良、反社会以及青春期精神障碍中，代谢性疾病是罕见的病因。但某些代谢障碍性疾病的确可引起严重的精神行为紊乱。因这些代谢性疾病的治疗很特殊，所以必须仔细识别。

所有学龄期和青春期的代谢性疾病都有引起行为、思维、情感和情绪反应错乱的共性。这些错乱中最明显、最易觉察的是认知功能，如学习和记忆能力、计算和解决问题的能力以及语言技巧下降。以某种功能损害为主时，称为某种神经功能缺陷如“无记忆力状态”、失语、失算、视觉辨认不良等。每一种以上现象都有其特定的解剖基础。所谓痴呆状态则是以上数种异常相互结合的结果。

智能在幼儿期刚刚开始发育，因此在这一年龄阶段难以判断脑活动的质量，此时因学习、获取语言功能缓慢等不严格地认为是智力发育低下，尚为时太早。只有在儿童后期，智力低下和痴呆才得以清晰可辨。

判断不确定的、微妙的个性和行为的改变应结合患者的文化背景。青少年出现学习困难、孤僻、不愿意接受家庭和社会的约束、吸毒、稀奇古怪的想法、躯体性幻觉、妄想和情绪抑郁等，常常被诊断为青春期适应不良、逆反社会、精神分裂症或躁狂－抑郁症等精神疾患。

神经精神科学者根据早晚会出现认知和智能衰退的原则，可以从大量的青春期适应不良中识别出有代谢性脑病的患者。精神分裂症、躁狂－抑郁精神障碍、社会逆反心理和个性紊乱对认知和智能的影响很小或无影响。代谢性脑病也可造成个性改变和情绪紊乱，但这类疾病的记忆力常有下降、思维障碍、学习能力低下、词汇丧失和计算力下降等认知障

碍。这些功能可通过智力表进行量化。

下面列出疾病在早期就有认知功能衰退伴有个性改变和行为异常，而在一定时间内无神经系统症状的疾病：

1. Wilson 病
2. Hallervorden - Spatz 色素变性
3. Lafora - 小体肌阵挛性癫痫
4. 晚发型神经元蜡样脂褐质累积症（Kufs 型）
5. 少年型或成年高歇病（Ⅲ型）
6. 部分粘多糖累积症
7. 青年型 Schilder 病，无肾上腺脑白质萎缩，可有肾上腺萎缩（嗜苏丹性脑白质营养不良）
8. 异染性脑白质营养不良
9. 成人 GM_2 神经节苷脂累积症
10. 黏多糖沉积症Ⅰ型（Ⅰ唾液酸沉积症）
11. 具有痴呆、痉挛和垂直性眼球运动麻痹的非 Wilson 型铜代谢障碍。

以上各种疾病，可逐渐发展出现痴呆和性格改变，这些症状可在其他神经体征出现以前持续数月、甚至 1 年或 2 年。在此阶段，每一种病的诊断都有其特殊性。有时性格和行为改变可非常突出而认知障碍是次要的，对这种情况，应仔细询问病史、评估智能状态。应特别注意寻找发现最早的运动异常体征和其他神经系统异常改变。以上情况常被误诊精神疾病，但长期精神治疗完全无效。安全的原则是在发现智力和性格改变的同时，特别注意有无微细的神经紊乱。常用的精神抑制药物，特别是能引起迟发性运动障碍的药物常混淆这一原则。

（陆 伟）

第六节 成年型遗传代谢性疾病

生化和细胞学检测手段的不断发展和精确，使数种在成年期发病的遗传代谢性疾病得以诊断。这些疾病并不常见，但因这类疾病能明确病因，在鉴别诊断变性和萎缩性疾病时特别重要。另外，在一系列线粒体病的鉴别诊断时也应考虑。

下列数种代谢性疾病可在青春后期或成年期发病：

1. 异染性脑白质营养不良
2. 肾上腺脑白质营养不良
3. 球形体脑白质营养不良（Krabbe 病）
4. 脂质累积病 Kufs 型
5. GM_2 神经节苷脂累积症
6. Wilson 病
7. Leigh 病
8. 高歇病
9. Niemann - Pick 病

10．黏多糖累积脑病

11．黏脂糖累积症Ⅸ型

12．多周围神经病（Andrae病，Fabry病，卟啉病，Refsum病）

这些遗传代谢性疾病的罕见型，可因其慢性病程和明显的特殊性神经症状和综合征而引人注意。但一旦考虑遗传性疾病，就意味着多神经组织受累，这可通过轻度或明显的痴呆、性格改变；小脑、锥体系、锥体外系、视觉和周围神经等受累的症状和体征表现出来。这种神经损伤的复杂性在遗传代谢性疾病比变性疾病更突出。发现有多神经系统受累应该首先考虑遗传代谢性疾病。提示白质营养不良的传导束体征（皮质脊髓、小脑臂、感觉和视觉传导束）和意味着灰质病变的“灰质”体征（癫痫发作、肌阵挛、痴呆、视网膜病变）的原则主要用在疾病的早期阶段。有些溶酶体累积症既影响半乳糖脂又影响半乳糖苷，因此灰、白质均受累。

几乎每一类疾病的每一种疾病都可能存在我们未知的神经功能异常，因此，每一种疾病潜在的变异型是无限的。希望以参考年龄阶段与综合征关系的思路来分析疾病，有利于临床分析神经系统疾病中最为棘手的一部分。

（陆　伟）

参考文献

1．芦伟，吴晓英，李旭平，等．成人型神经元蜡样质脂褐质沉积症．中华神经科杂志，2000，33（2）：125

2．王纪佐．Rett综合征四例临床分析．中华神经科杂志，1998，31（1）:37

3．薛启冥．正确认识神经遗传代谢病．中华神经科杂志，1999，32（1）:5

4．袁云，陈清棠，高唯一，等．显性遗传性色素型正染性脑白质营养不良．中华神经科杂志，2001，34（3）:159

5．Adams RD，Victor M，Ropper AH. The inherited metabolic diseases of the nerevous system in：Priciples of Neurology．6thed McGraw Hill Text，1997.920～987

6．Berkovic SF，Andermann F，Carpenter S，et al. Progressive myoclonus epilepsies and specific causes and diagnosis．N Engl J Med，1986；315:296

7．Boustany R－MN，Kolodny EH. Neurological progress：The neuronal ceroid Lipofuscinoses：A review．Rev Neurol，1989，2:105

8．Fernandes. Inborn metabolic errors．2nd．Ed．Berlin：Springe－Verlag，1995

9．Lyon G，Adams RD，Kolodny EH. Neurology of Hereditary Metabolic Dieases of Children．2nd ed．New York：McGraw Hill，1996

10．Marsden CD，Harding AE．Obeso JA，et al. Progressive myoclonic ataxia（the Ramsay Hunt syndrome）．Arch Neurol，1990，47：1121

11．Moser HW. Adrenoleukodystrophy：Phenotypes，genetics，pathogenesis and therapy．Brain，1997，120:1485

12．Rosenberg RN. Biochemical genetics of neurologic diease．N Engl J Med，1982，303:1181

13．Scriver CR，Clow CL. Phenylketonuria：Epitome of human biochemical genetics．N Engl J Med，1980，303:1335

14．Suzuki K. Neuropathology of late onset Gangliosidosis：A review．Rev Neursei，1991，13:205

第二十九章　副肿瘤综合征

副肿瘤综合征（paraneoplastic syndrome）是发生在某些恶性肿瘤患者体内，在未出现肿瘤转移的情况下即已产生能影响远隔自身器官功能障碍而引起的疾病。它并不是由肿瘤直接侵犯该组织或器官而产生的一组症状。副肿瘤综合征可影响到体内的许多组织和器官，造成相应的临床表现，如关节炎、皮疹、内分泌功能紊乱等。影响的远隔自身器官如在神经系统则称之为神经系统副肿瘤综合征（neurologic paraneoplastic syndrome），如肌病、神经肌肉接头病、周围神经病变、神经根病变、脊髓以及大脑的病变等。中枢神经系统副肿瘤综合征的发生率比较低，较转移瘤少见（1% ~ 2%）。但由此综合征所造成的损害而出现的临床表现要较肿瘤本身更早，并更为严重。因而，在临床上需要对此综合征有高度的重视，这对恶性肿瘤的早期诊断也具有重要的意义。

早在1888年，Oppenheim描述了1例恶性肿瘤合并周围神经病的病例。次年他又描述了1例淋巴肉瘤合并球麻痹，认为是第1例中枢神经系统的远隔效应。Auche（1890）报道了胃、胰腺、子宫的恶性肿瘤合并周围神经病。Guichara（1956）提出了副肿瘤综合征这一名词。从此后在国内、外陆续有许多文献报道副肿瘤的各种不同的临床类型。

神经系统副肿瘤综合征可累及神经系统的任何部位，因此，在临床上会有许多种神经系统副肿瘤综合征的临床表现。它可以累及中枢神经系统产生弥漫性灰质脑病、小脑变性、癌性脊髓病及边缘系统脑炎等，可以累及周围神经系统产生多发性神经病、复合性单神经炎以及累及神经肌肉接头而产生重症肌无力、Lambert - Eaton肌无力综合征、神经性肌强直及皮肌炎/多发性肌炎等。副肿瘤综合征可以仅累及单一神经或肌肉中的某一结构（如小脑的浦肯野细胞，肌肉的胆碱能突触）出现单一的临床表现，前者表现为小脑性共济失调，后者为肌无力综合征。神经系统副肿瘤综合征所产生的临床症状常常不单独出现，而是与其他的神经系统副肿瘤综合征所产生的症状重叠出现，有时临床表现为一单独的神经系统损害，但是其病理改变却比较广泛，不过仍以其中一种结构损害的症状为主要突出的表现。

副肿瘤综合征的病因和发病机制目前并不十分清楚。以前普遍认为可能由于癌肿分泌某些直接损害神经系统的物质，如分泌激素样物质（hormone - like substances）和细胞因子（cytokines）。肿瘤产生的激素样物质可引起高钙血症、无力以及行为异常。肿瘤产生的异位ACTH造成的Cushing's Syndrome和行为异常。白细胞介素 - 1和肿瘤坏死因子可造成肌肉萎缩和无力。

目前认为免疫因素肯定是十分重要的发病因素之一。肿瘤抗原引起对肿瘤本身的抗原抗体反应，产生大量的抗体。这种抗体可以与神经系统内的某些类似抗原性的成分发生交叉性免疫反应，这种交叉性免疫反应既抑制肿瘤的生长，使肿瘤变小或生长缓慢，但也损害了神经系统，造成神经功能障碍。如Lambert - Eaton肌无力综合征的患者中大约有2/3的患者同时合并有小细胞性肺癌，因肿瘤产生的特异性免疫球蛋白IgG与小细胞肺癌细胞

的钙通道，以及与胆碱能突触处的钙通道均能产生免疫反应。故在胆碱能突触处的 IgG 与钙通道的反应，阻止了动作电位到达突触时的钙内流，使乙酰胆碱释放减少，产生肌无力症状群。血浆置换后 Lambert - Eaton 肌无力综合征患者血清中的 IgG 被去除，患者症状得以恢复。用置换后血浆直接接种于实验动物也可造成肌无力。

副肿瘤综合征患者血清和脑脊液中可发现某些抗体，这些抗体与癌肿或损害的神经有关。实验室检查发现这种抗体可提示某种肿瘤的存在。如抗 Yo 抗体（anti - Yo - antibody）与副癌性小脑变性和某些妇科癌肿有关。抗 Hu 抗体（anti - Hu - antibody）与副癌性感觉性神经元病、脑脊髓炎和小细胞性肺癌有关。

另外，在某些神经生化的研究中发现，神经组织中的某些蛋白质与肿瘤组织的抗原具有同源性。如感觉神经元病或脑脊髓炎抗原与果蝇生长抗原同源，重症肌无力相关基因与钙通道的 β 亚基同源。然而，许多发生副肿瘤综合征的癌肿并不都产生抗体，故许多癌肿的免疫反应是如何发生的等问题目前尚不十分清楚。

第一节　副肿瘤综合征的中枢神经系统损害

副肿瘤综合征的中枢神经系统损害临床表现主要取决于中枢神经系统所受累的部位。受累的部位有大脑半球、边缘叶、小脑、脑干以及脊髓等，其临床表现各有特点。

一、弥漫性灰质脑病（diffused polio - encephalopathy）

常见于支气管肺癌、何杰金氏病等，据统计有大约 40% 的癌症晚期患者出现精神症状，其中一部分可能是由癌肿转移至脑部所致，但绝大部分属于此类。

临床表现：患者以痴呆为表现形式。开始时，患者出现近记忆力减退、情绪不稳、抑郁、焦虑、易激动，症状呈进行性加重，逐渐发展成痴呆。病程为 5～20 个月，一般不超过 2 年。

实验室检查发现患者脑脊液中细胞及蛋白的含量可轻度增高。细胞学检查没有转移的癌细胞发现。病理检查发现患者病变主要在大脑皮质，特别是在灰质存在有广泛的神经元脱失。此外，在大脑皮质的血管周围可见淋巴细胞浸润。

二、副肿瘤性边缘系统脑炎（paraneoplastic limbic encephalitis）

在一些肿瘤如肺癌、卵巢癌等可以出现的远隔效应，表现为中枢神经系统的灰质区域出现炎性和神经退行性变，当边缘系统主要受累时，临床上表现为遗忘综合征。其病因目前尚不清楚，但在其他的副肿瘤神经综合征中发现有抗神经元自身抗体参与。

副肿瘤性边缘系统脑炎所致的遗忘综合征的临床表现可以是静止的，进展的或反复发作的表现形式。患者的临床表现以近事记忆力损害严重，学习新事物能力的明显下降为特点。远事记忆力损害一般较轻，记录能力不受影响。虚构在某些病例中可有出现，焦虑和抑郁通常出现在综合征出现的早期，幻觉以及部分性或全身性癫痫发作叶可以出现。在许多的病例中，遗忘综合征呈进行性进展，直至发展为痴呆。

实验室检查发现在脑脊液中少量的单核细胞增多，中等程度的蛋白升高。血清学检查有时可发现一种针对神经元 Ma_2 蛋白抗体。脑电图有时表现为弥漫性慢波或双颞叶慢波或

棘波存在。MRI 在中颞叶、海马、扣带回、岛叶、以及杏仁核等结构可见到异常的信号影像。

副肿瘤性边缘系统脑炎最常伴有小细胞性肺癌的发生，其综合征的出现一般在肺部癌肿发现之前。组织学检查发现在大脑皮层出现神经元脱失、反应性神经胶质增生、小胶质细胞增生以及周围血管淋巴细胞呈套状聚集浸润。在海马、扣带回、梨状皮层、额下叶、岛叶以及杏仁核的灰质是最常见的受损部位。副肿瘤性边缘系统脑炎所致的遗忘综合征常常伴有其他部位的损害的症状，这取决于所影响的边缘系统以外神经系统部位，如小脑、延髓、锥体束以及周围神经等的损害。

目前还没有特效的治疗，所以对原发病的治疗就尤为重要。由于维生素 B_1 缺乏所致的 Korsakoff 综合征应当特别重视，因为癌症患者常常伴有严重的营养缺乏，应用大量的维生素 B_1 治疗可能改善遗忘综合征不断恶化的进程。

三、副肿瘤性小脑变性（paraneoplastic cerebellar degeneration）

一些肿瘤的远隔症状常常出现小脑变性，特别是在患有小细胞性肺癌、卵巢癌、何杰金氏病以及乳腺癌的患者中常见。

副肿瘤性变性弥漫性的影响小脑的蚓部和半球。其发病机制为患者体内出现对其肿瘤细胞以及小脑浦肯野氏细胞起交叉反应的抗体。有报道某些妇科肿瘤合并小脑变性的患者血清和 CSF 中存在自身抗体，称为抗 – Yo 抗体。抗 – Yo 抗体为多克隆 IgG 抗体，在补体的参与下特异性的与小脑皮质中蒲肯野氏细胞浆内的小脑变性相关抗原（CDR）发生免疫反应，同时也和肿瘤细胞内的（CDR）其反应。其 CDR 有两种，一种的分子量为 34kDa，另一种的分子量为 62kDa。其他肿瘤合并小脑变性的患者体内一般无抗 – Yo 抗体存在，但仅有一报道在非何杰金氏淋巴瘤合并小脑变性视出现抗 – Yo 抗体阳性。在乳腺癌、卵巢癌等无小脑变性存在时，不出现这种抗体。无肿瘤存在的小脑变性也不存在这种抗体。因此，如亚急性小脑变性的患者体内检测到抗 – Yo 抗体提示有妇科癌肿的存在。在小细胞肺癌合并副肿瘤综合征的患者体内可以检测到抗 – Hu 抗体。因为抗 – Hu 抗体是在脑内合成的，此种抗体在 CSF 中的滴度要较血清中的滴度更高。抗 – Hu 抗体特异性较抗 – Yo 抗体低，因为抗 – Hu 抗体除小细胞肺癌外，尚有神经母细胞瘤、乳腺癌、前列腺癌中也可发现抗 – Hu 抗体的存在。另外，在副癌综合征的其他临床类型中，如脑脊髓炎、边缘性脑炎、脑干脑炎、脊髓炎、亚急性感觉性神经元病、前角细胞变性、Lambert – Eaton 综合征等均可出现抗 – Hu 抗体阳性。因此，出现抗 – Hu 抗体时，尚需对其临床意义进行具体分析。小脑受损的症状可以出现在肿瘤症状之前或之后，并且在数月内呈进行性进展。虽然在通常的情况下，小脑受损的症状呈进行性加重的趋势，但是病程也可呈稳定状态，有报道称在对原发肿瘤进行治疗的情况下，小脑受损的症状呈现缓解。

步态及肢体的共济失调是小脑受损的特征性表现，构音障碍在许多病例中存在。肢体的共济失调可以是不对称性的，眼球震颤较为少见。副肿瘤损害如累及其他部位的神经系统还会产生语言困难、痴呆、记忆力障碍、锥体束征或其他神经病变。抗 – 浦肯野细胞抗体如抗 Yo 抗体（卵巢和乳腺肿瘤），或抗 Tr 抗体（何杰金氏病），抗核抗体如抗 Hu（小细胞肺癌）和抗 Ri（乳腺癌）有时在血液中可以被检测到。CSF 中可有中等程度的淋巴细胞增多以及蛋白的升高。

通常情况下，对副肿瘤性小脑变性的诊断在仅有神经系统受损的表现而无原发肿瘤的临床表现情况下非常困难。构音障碍和语言困难的反复出现帮助明确有酒精中毒或甲状腺机能低下所致的小脑损害。单纯的上肢共济失调提示不可能为酒精损害，Wernicke 脑病的提示患者可能是由于癌肿导致的营养不良所致。

四、副肿瘤性斜视性眼阵挛（paraneoplastic opsoclonus）

此病的发病机制目前并不清楚，自身免疫机制起了一定的作用。在部分合并有乳腺癌的患者血清和脑脊液中存在抗－Ri 抗体，虽然此抗体在病中所起的作用尚不十分清楚，但当患者存在副肿瘤性斜视性眼阵挛及小脑性共济失调时，抗－Ri 抗体的存在提示有乳腺癌的潜在可能。有人认为本病的损害部位位于脑桥的中央网状结构内。由于本病对皮质激素的反应良好，推测皮质激素可能抑制了抗体介导的对中枢神经系统起破坏作用的自身免疫反应。或修正、调节某些神经传递功能。

本病的病理改变与症状表现并不一致，有些患者的病理表现并不明显，但大多数患者的病理改变为小脑的浦肯野细胞弥漫性脱失，下橄榄核神经元脱失，有的病理资料显示脑内小血管周围炎性细胞浸润，单核细胞浸润为主，多发生在小脑、脑干、软脑膜等处。

本病为一罕见的副肿瘤综合征，儿童及成人均可发病。儿童常伴发有神经母细胞瘤；成年人可伴发多种肿瘤。临床症状眼球不自主、无节律、无固定方向的高波幅集合性扫视运动为主，同时伴有眨眼动作。当闭眼或睡眠时上述运动仍然存在；当试图作眼球跟踪动作或固定眼球时，上述不自主运动反而加重。斜视性眼阵挛可以为单一的症状出现，也可以作为一特殊症状与其他的症状如共济失调、构音障碍、走路不稳等一同伴发出现。儿童的发病年龄平均为 18 个月，女性略多于男性，急性起病多见。患神经母细胞瘤的患者大约 2% 发生斜视性眼阵挛；而在患斜视性眼阵挛的儿童中有 5% 患有神经母细胞瘤。因此，早期确定斜视性眼阵挛是提示神经母细胞瘤存在的非常重要的线索。成年患者发病年龄各异，其病多呈亚急性的，进展数周，也有病例呈急性起病或缓慢进展者。肿瘤合并斜视性眼阵挛者较为少见，大约 20% 的成年患者可能患有恶性肿瘤，最常见为肺癌，其次为乳腺癌、子宫颈癌、卵巢癌、淋巴瘤、甲状腺癌或膀胱癌等。成人患者中其症状常与小脑性共济失调、构音障碍、肌阵挛、眩晕和脑实质病变合并发生。

CT 扫描常无异常发现，MRI 检查有时可见脑干部位异常信号。CSF 检查发现轻度的白细胞增高和轻度的蛋白含量增高。患者在血清和脑脊液中可有抗－Yo 抗体存在，同时也有抗－Ri 抗体的存在。这种抗体可以对所有的中枢神经系统神经元的核蛋白起反应，对神经元细胞质中的蛋白不起反应。抗－Ri 抗体对人神经元和神经核中分离出来的相对分子量为 53kDa～61kDa 和 79kDa～84kDa 的蛋白发生特异性反应。此点与抗－Hu 抗体不同。抗－Ri 抗体具有一定的特异性，非副癌性斜视性眼阵挛患者中不能测出抗－Ri 抗体。有时在少数肿瘤中也不能测出抗－Ri 抗体，而出现假阴性结果。抗－Ri 抗体的存在可以作为斜视性眼阵挛并发癌肿的指证，以及指导预后的指证。因为患者在进行肿瘤治疗或皮质激素治疗之后，其临床症状以及血液和 CSF 中的抗体滴度均能同时好转。

切除原发肿瘤以及应用促皮质激素（ACTH）或皮质激素可以使临床症状好转，大约半数以上的患者眼阵挛症状或其他症状均可消失。有报道自然缓解者，但十分罕见。对症治疗可用氯硝安定。

五、副肿瘤性脊髓病

由于肿瘤的远隔效应可以出现脊髓的损害。脊髓损害由于其不同的临床类型，表现形式也不尽相同。坏死性脊髓病、脊髓炎以及亚急性运动神经元病均可是副肿瘤综合征脊髓损害的临床表现形式。发病机制目前尚不清楚，但是普遍的认为仍与自身免疫有关。

（一）坏死性脊髓病

此病的原发肿瘤病无特定的类型，但易发生在肺癌，其次为淋巴瘤、前列腺癌、甲状腺癌、乳腺癌、小腿巨细胞肉瘤、皮肤鳞状上皮癌以及肾细胞癌。虽然癌变的种类较多，但在临床表现上极为相似。病程为亚急性起病，逐渐的发展为完全性横贯性脊髓损伤。患者首发的临床症状为不对称的双下肢无力，随后临床症状可有截瘫、大小便失禁，感觉障碍、但无疼痛发生。在病程中受损的平面可不断的上升，且在数日或数周内因影响呼吸肌而死亡。神经系统检查可见有受损的感觉平面，胸段损伤较为常见，可见有四肢软瘫。临床症状的出现与肿瘤的病程并不一致，可在肿瘤被发现前或在肿瘤缓解期出现。CSF 检查可发现有单核细胞和蛋白增高。脊髓造影或 MRI 检查可见病变节段脊髓肿胀。病理检查可见受损阶段呈现横贯性大片坏死，有人认为主要累及脊髓的灰质，髓鞘及轴突也受损害，炎性反应极少出现。也有人认为病变累及的脊髓白质要较灰质和血管更明显。

本病通常不出现背痛或脊柱的叩击痛，可与较常见的恶性肿瘤硬膜外转移所造成的脊髓压迫症相鉴别；又因为本病症状为对称性的，而且迅速上升，无放射治疗历史，因此可与放射性脊髓病相鉴别。

（二）亚急性运动神经元病

此病的发病机制不明，有人认为可能是肿瘤患者长期应用免疫抑制剂，致使机体的免疫功能低下而发生病毒的继发感染，病变酷似"脊髓灰质炎"，但不能分离出脊灰病毒。由于本病与淋巴瘤关系密切，故认为是副肿瘤综合征的一种类型。

本病起病较晚，多在 40～50 岁以后发病，病程较长，进展缓慢，其病情进展与自身的肿瘤进展并不一致。多伴发有何杰金氏病或其他恶性淋巴瘤。发病多在恶性肿瘤诊断之后，而且常常在肿瘤缓解期出现神经系统受损的症状。其主要的临床表现为亚急性进行性双下肢无力，并不伴有疼痛，上肢受累一般较轻。本病的症状仅限于下运动神经元受损的范围之内，无脑神经运动核受累的表现。肌电图表现为失神经电位，运动、感觉传导速度基本正常。有患者可出现轻微的感觉异常。CSF 检查可有轻度的蛋白－细胞分离，细胞数基本正常。对本病目前尚无特效治疗。

本病的病理变化为脊髓前角细胞的脱失、退行性变，脊髓白质也可见到成片状的脱髓鞘改变，脊髓的后索病变更加明显。脊髓内一般无炎性反应。脊髓的侧索也无病变。

（谭　东）

第二节 脑膜癌病

脑膜癌病（meningeal carcinomatosis，MC）是指恶性肿瘤弥漫性或多灶性软脑膜播散或浸润，临床表现为脑、脑神经和脊髓受损的症状，为中枢神经系统转移瘤的一种特殊分布类型，是恶性肿瘤致死的重要原因之一。由于脑脊液细胞学的广泛开展，现已基本实现生

前诊断。

一、病因和发病机制

1870年Eberth从肺癌的尸检病例中发现癌细胞选择性地侵犯软脑膜，其早期临床表现类似脑膜炎，但病理解剖并无炎症，而是癌细胞浸润，称之为癌性脑膜炎。1912年Bearman称之为脑膜癌病。MC的原发灶多为实体瘤，文献报道（刘梅仕等，1993）以腺癌居多。一般认为MC的原发灶按发生率的高低依次为：胃癌或肺癌、乳腺癌、恶性淋巴瘤、恶性黑色素瘤、胰腺癌等，也有不少白血病引起的MC。MC可发生于原发灶确诊以前，有些病例死后尸检才找到其原发灶或根本不知道原发灶在何处。本病常发生于原发灶确诊后数月、数年，也有10余年者。关于癌瘤弥漫性转移至脑及脊部蛛网膜下腔的途径，据文献报道有5种：①血源转移到脉络膜血管而达蛛网膜下腔；②血源转移到软脑膜血管而达蛛网膜下腔；③沿神经周围淋巴管及鞘逆行播散；④转移到Batson's静脉而达脑脊膜下腔；⑤沿血管周围淋巴管向心性扩展。

二、病　　理

脑部肿胀，软脑膜弥漫性增厚、混浊，蛛网膜下腔可以看到黄色渗出物，以大脑外侧裂、脑底池、脑桥小脑脚、脊髓和脊神经根的背侧以及马尾处为著。在脑底部可呈肉芽肿样外观，在脑桥小脑脚和马尾部通常形成结节状的瘤体使神经纤维互相黏连。镜下可见到软脑膜被大量的肿瘤细胞浸润并沿着脑膜血管向脑实质伸展。肿瘤细胞多呈单层的排列或腺管样结构，并有沿皮层表面生长的趋势。脑和脊神经周围往往包绕着大量肿瘤细胞，但很少沿周围神经侵犯到脑实质内。还可见到由肿瘤细胞刺激引起不同程度的纤维母细胞增生和血管反应，并可见血管周围和肿瘤周围散在淋巴细胞、浆细胞浸润，很少见到急性炎症反应。国内报道（张淑芹等，1995），在镜下可见脑膜增厚，在脑膜处有呈腺管样排列或聚集成团的肿瘤细胞。癌细胞大小形态不规则，并可见瘤巨细胞。有的瘤细胞沿V-R氏腔侵入脑实质内或血管周围，以大脑外侧裂及脑底部癌细胞浸润为重，小脑、脑干等处的脑膜也可见转移的癌细胞。

三、临床表现

好发于中老年，性别差异不明显。多呈亚急性起病，临床进展快。主要表现为脑、脑神经、脊神经根受损3组症状。50%患者的首发症状为脑部病变，如头痛、呕吐、眼底水肿、脑膜刺激征、精神症状、癫痫发作等；12对脑神经均可受损，但以第Ⅱ～Ⅷ对脑神经受损最为常见，如视力丧失、眼肌瘫痪、听力和前庭功能障碍等；脊神经症状常见的有腰骶部疼痛向双下肢放射、四肢无力伴感觉异常、瘫痪、腱反射减弱或消失、大小便失禁等。有的患者表现为Fisher综合征（王翠兰等，1998）。

实验室检查：EEG呈广泛弥漫性慢波改变。CSF细胞学检查对确诊本病至关重要。CSF压力升高，程度不等。常规生化少数正常，多数异常。细胞数多在100×10^6/L以内，蛋白含量轻、中度升高，氯化物及葡萄糖多降低。脑脊液细胞学检查单核细胞比例增高占60%，淋巴细胞比例增高和嗜中性粒细胞比例增高为主的混合性细胞反应各占20%。可查见恶性肿瘤细胞，光镜下肿瘤细胞多数呈散在分布，小部分呈簇排列，大小形态各异，

小如淋巴细胞，大者约为淋巴细胞的2～5倍；核圆形或卵圆形，多偏位，核分裂活跃，有的出现双核或三核，核仁大而明显，多为2个，核染色质粗，核浆比例大于正常，胞浆嗜碱性。腺癌细胞胞浆内含有大量黏液空泡或形成印戒样细胞（图29-1）。



图29-1　脑膜癌病　成堆癌细胞，胞体、胞核增大，核浆比例增大。胞浆强嗜碱性，胞核偏位，核仁明显

影像学检查：脑CT及MRI平扫多正常或轻度交通性脑积水，增强可见脑沟、脑池内线条状强化影。国外学者（Watanabe，1993）提出MC的MRI强化分为4型：完全型软脑膜癌病；硬脑膜癌病；脊髓软脊膜型；单纯脑积水型。并认为脑积水是MC的一个重要间接证据，脑沟强化、结节性改变是本病特征性变化。

四、诊断及鉴别诊断

凡中年以上，有恶性肿瘤病史，出现了脑症状、脑神经和/或脊神经损害症状，而脑CT或MRI又未见颅内占位性病变，应首先考虑本病。原发灶不明而以脑症状为首发症状时，临床上易误诊为结核性脑膜炎、颅内占位性病变、脑囊虫病等。脑脊液细胞学检查对MC有早期确诊价值，特别是对那些原发病灶未明者可能是惟一有效的诊断方法。脑脊液细胞学检查找到癌细胞是生前获得确诊的可靠依据，癌细胞数的多少与病期早晚有关。但细胞学检查并非首次都能发现肿瘤细胞，故对临床高度怀疑MC者需反复多次做脑脊液细胞学检查以提高阳性率。

五、治疗及预后

一般来说，肿瘤转移至脑膜属恶性肿瘤晚期，预后差。国外大量研究资料证实，未经治疗的MC患者症状不能自行缓解，病程是不可逆的。但适当的治疗，可延长生存期，减少或稳定神经系统症状和体征。一般采用鞘内注射和放射治疗两种方法。化疗的途径包括腰椎穿刺和脑室导管注射，常用药物有甲氨蝶呤（MTX）、阿糖胞苷（A－rac）及噻替哌，宜小剂量，多次给药。国外学者（Wasserstrom，1982）推荐的治疗方案为经Ommaya囊

MTX（或 A－rac）单一给药与局部放疗联合。王翠兰（1998）对经 CSF 细胞学证实的 20 例 MC 患者，经自行设计改良的 CSF 双头蓄液囊装置行脑室内单一 MTX（每周 2 次，5～20mg/次）化疗，治疗 6 周后，全部 20 例患者 60%症状改善，25%稳定，45%患者症状稳定或好转 1 个月以上。存活期 4～20 周，平均 12 周。

（王翠兰）

临床病理讨论

病历摘要 男性，31 岁。因头痛 2 月加重 20 天伴呕吐入院。入院检查：嗜睡，恶病质。双眼外展略受限，右侧轻度中枢性面、舌下神经瘫，双眼底视盘边缘消失、静脉充盈。四肢肌张力稍低，四肢肌力略差，双肱二、三头反射（＋＋），双膝、踝反射（＋），双侧巴氏征（－）。颈部强硬，Kernig 征（＋）。腰穿压力 300mmH_2O，CSF 无色透明，WBC 4×10^6/L，蛋白定性（＋），蛋白定量 0.93g/L，氯化物 106mmol/L，糖＋＋＋＋。脑脊液细胞学检查见瘤细胞，细菌涂片（－）。胸部 X 片示右下肺有片状阴影。脑 CT 示右顶叶后部有一不规则的 2.9cm×1.4cm×3.0cm 低密度区，CT 值 23Hμ。入院后先后行双侧侧脑室引流，每日引流出 400～500ml 脑脊液。同时用脱水、支持疗法治疗，病情无好转，住院 21 天死亡。

病理检查 死后 6 小时行脑局部剖检。大体观察：脑重 1 550g，两侧额叶前部各有一脑室引流穿刺孔。硬脑膜外观无异常。双侧大脑半球对称，脑回变扁平，脑沟变窄，脑表面及脑底血管充盈，软脑膜无混浊，但较粗糙，无结节。双侧小脑扁桃体有一与枕骨大孔缘相应的压痕。大脑冠状切面：见右顶后约 2cm×2cm 大小灰褐色病灶，额、颞、枕也有多处以皮质为主的类似病灶，形状大小不一，与周围脑组织边界不清。左额下回病灶为 1.3cm×1.4cm，左枕叶病灶为 2.5cm×1.8cm。右侧脑室稍扩大。显微镜检查（HE、Nissl、Weil 染色）：双侧大脑半球、小脑、脑干、高颈髓上段的脑脊膜及蛛网膜下腔内均见弥散的癌细胞浸润。以脑膜及大脑半球的脑沟周围病变为重。颅脑 CT 示低密度区，镜下见有弥散的癌细胞浸润。癌细胞沿脑皮质血管周围间隙延伸至脑实质内，血管内未见癌栓。脑室、导水管脑脉络丛组织、硬脑膜内面、动眼神经、三叉神经均受到癌细胞的浸润。癌细胞形态不一，多呈圆形或立方形，胞浆丰富。有的呈典型的印戒细胞，胞核大小及染色深浅不一，未见明显核分裂象。癌细胞排列多呈条索状，有的呈腺管样在血管周围间隙形成袖样排列。大脑神经细胞呈弥散性缺血变性及小灶性脱髓鞘病变（图 29-2～4）。病理诊断：①脑膜癌病（腺癌转移）；②双侧小脑扁桃体疝。

讨论 本例病理改变的特点为癌细胞及癌组织在蛛网膜下腔呈弥漫性浸润，脑皮质也广泛受损，但脑实质内未见大的肿瘤结节，癌细胞排列以腺样结构为主，脑室系统轻度扩大。上述病理改变系 MC 的典型表现，结合胸部 X 线片有阴影，故可能由肺部腺癌转移而来。根据病理检查本例转移途径可能为经血源脉络丛血管而至蛛网膜下腔及软脑膜，再经脑实质的血管周围间隙侵入脑实质。硬脑膜内面的癌细胞可能系软脑膜局部直接浸润所致。本例直接死亡原因为小脑扁桃体疝。

本例发病 20 天后曾在当地行腰椎穿刺，由于 CSF 常规生化改变不典型加之不能做 CSF 细胞学检查，曾诊断为结核性脑膜炎而行抗痨治疗。在无恶性肿瘤史而以脑症状为首发症状时，临床上易误诊为结核性脑膜炎。但本症一般无体温升高，病情进展迅速，抗痨

治疗无效，CSF 中白细胞增加不明显，而糖呈进行性降低，这些均可与结核性脑膜炎鉴别。临床医生对 MC 的重视不够和认识不足、基层医院尚未将 CSF 细胞学检查列为常规检查项目是目前本病经常发生误诊误治的原因。因此建议对不明原因的颅内压增高、定性困难的脑膜炎、颅脑 CT 及 MRI 无改变的头痛、癫痫发作或脑神经瘫痪的患者，应高度警惕 MC 的可能性，应及早、多次腰椎穿刺做 CSF 细胞学检查或脑活检。CSF 细胞学检查对 MC 的诊断具有准确、快速、简便、经济等优点，值得推广应用。

（王翠兰 吴金玲）

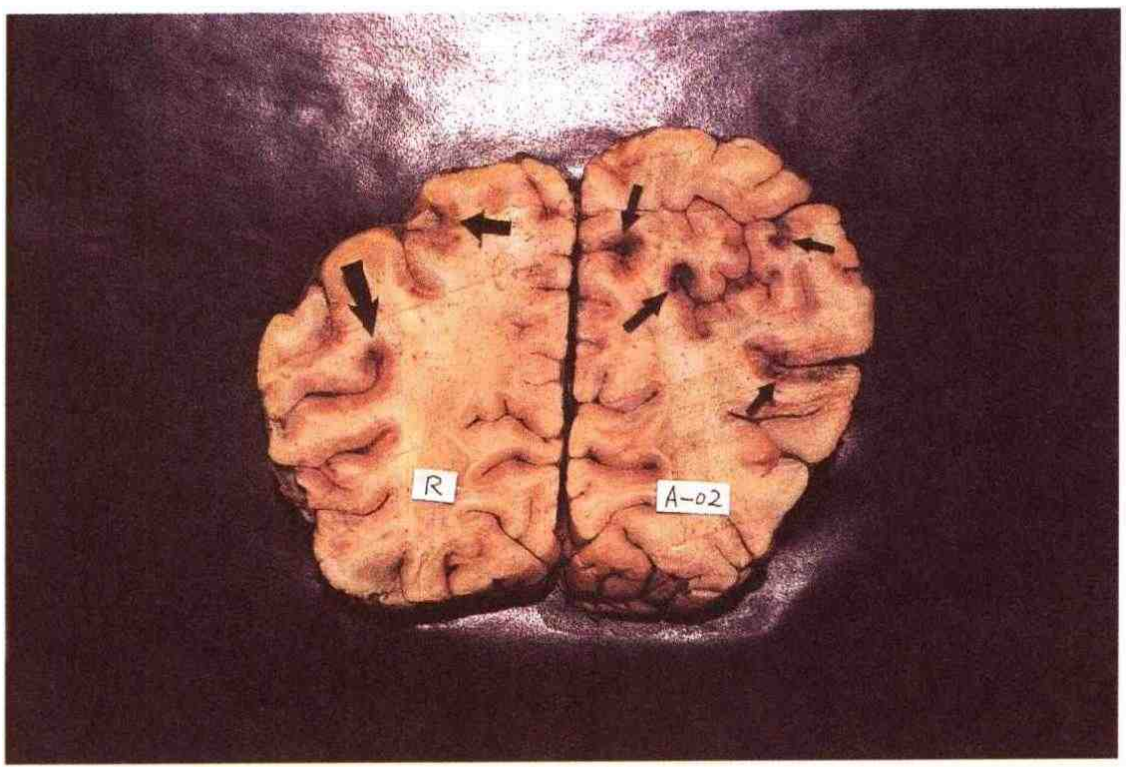


图 29-2 枕叶脑实质中多处癌灶

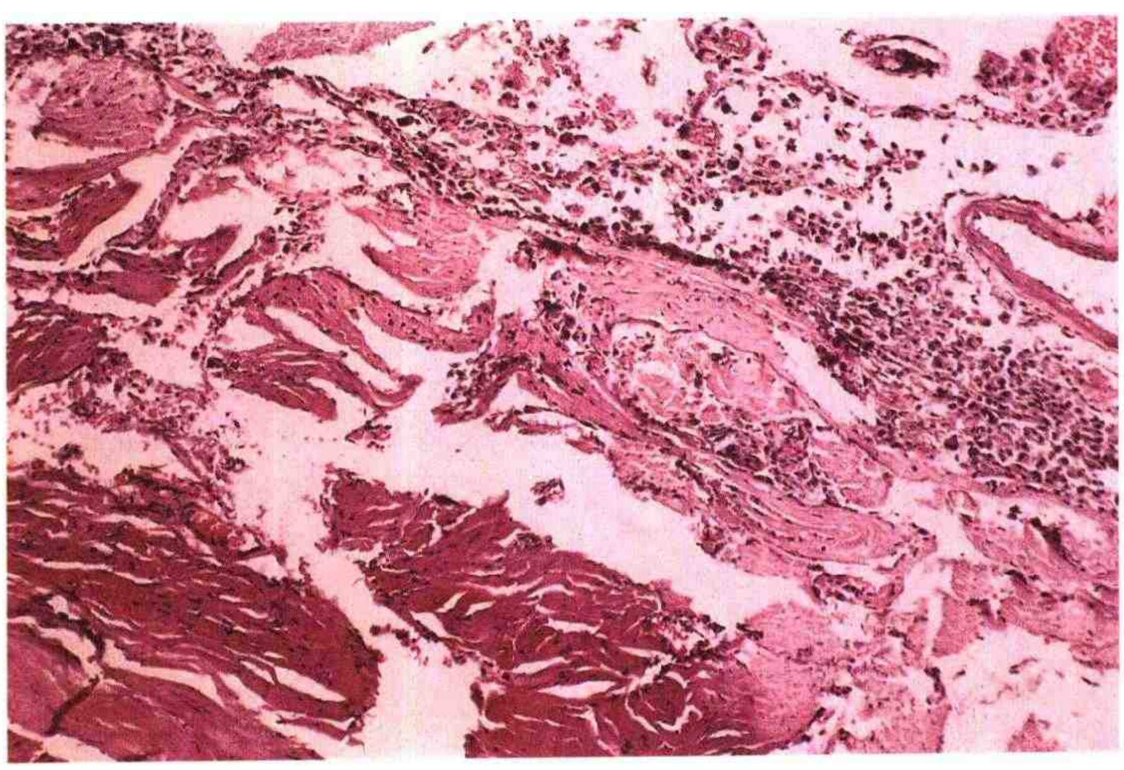


图 29-3 左顶叶脑膜及蛛网膜下腔中瘤细胞

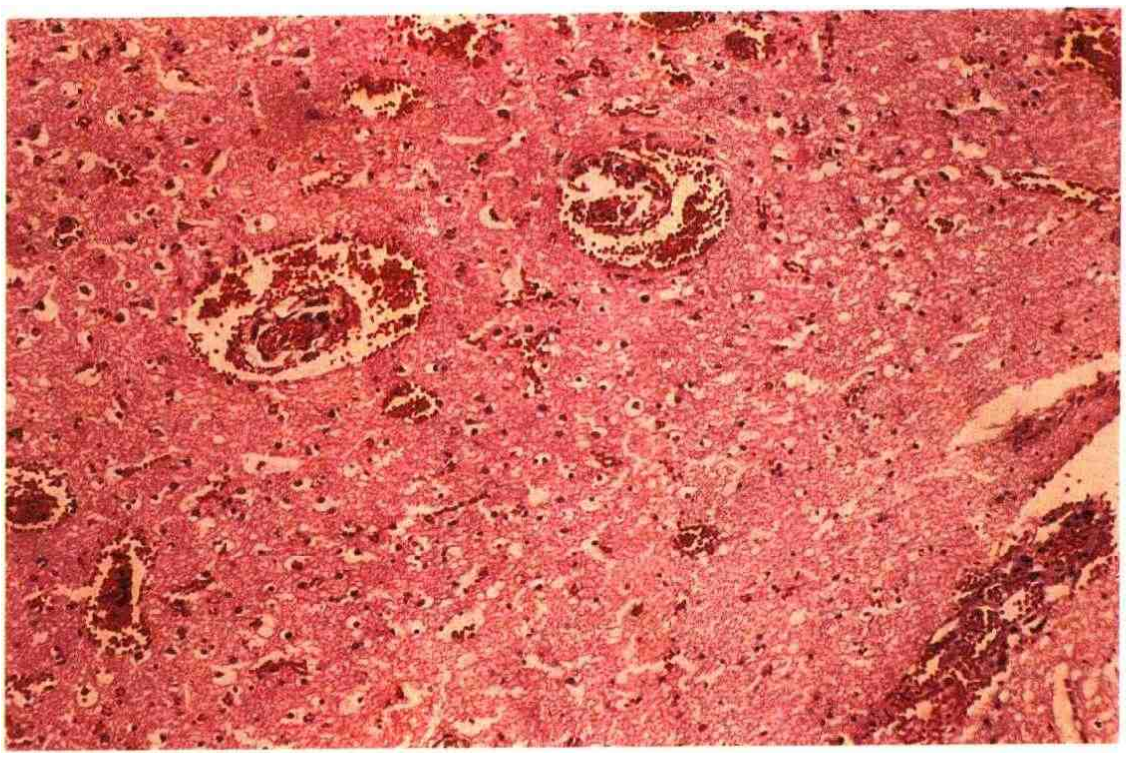


图 29-4 右额叶脑实质内血管周围瘤细胞

第三节 副肿瘤综合征的周围神经损害

副肿瘤综合征所致的周围神经病变可以与肿瘤同时发生或之后发生，但某些病例其周围神经受损的表现在发现肿瘤症状之前数周、数月、甚至数年即可出现。因而，周围神经病可以为癌肿的首发症状，这就对肿瘤的早期诊断造成了许多困难。

副肿瘤性周围神经病发病可以是急性起病，但也可以慢性或亚急性起病。其发病机制仍然不明，一般认为是与癌肿抗原起交叉性自身免疫反应的抗体有关，但是目前的免疫学证据并不十分充分。易发生周围神经损害的癌肿以肺癌，特别是燕麦细胞肺癌多见，其次为支气管肺癌，胃癌、肠癌、乳腺癌也较多见。淋巴瘤为另一类易发生周围性神经病损害的肿瘤。

副肿瘤性周围神经病（paraneoplastic peripheral neuropathy）常见的类型有：副肿瘤性感觉神经元病、副肿瘤性感觉运动神经病、副肿瘤性血管炎性神经病，有些周围神经损害可与小脑变性、肌无力综合征及皮肌炎同时发生。

一、副肿瘤性感觉神经元病

副肿瘤性感觉神经元病（paraneoplastic sensory neuronopathy）较为少见，以肺癌中的燕麦细胞癌最为常见伴发此病，其次为淋巴瘤中的何杰金氏病，其他的癌肿也可以伴发此病。

本病的病程为亚急性，也有少数病例为急性起病。病情进展数日或数周发展到高峰期，随后症状趋于稳定。急性患者病情进展迅速，发病类似 Guillain – Barré 综合征的临床表现。但是，本病发病年龄一般较大，有统计显示在 50 ~ 60 岁，女性较多见。四肢远端疼痛、麻木和感觉异常。随后症状逐渐累及四肢的近端、身躯、三叉神经很少累及。神经系统检查发现四肢远端的各种感觉缺失，下肢较重，深感觉障碍最为明显，并导致较为严

重的感觉性共济失调，假性手足徐动等症状。感觉症状在发病初期可为不对称性，随着病情的进展逐渐成为对称性感觉障碍。肌力多不受影响，如出现肌肉萎缩或肌无力多提示有脊髓受损，特别是前角受损。腱反射减弱或消失，无病理反射存在。本病可以合并其他神经系统损害，如出现记忆力障碍、认知功能障碍、或表现为痴呆、斜视、面瘫等脑神经受损症状以及截瘫或四肢瘫、大小便功能障碍等脊髓受损的表现，提示合并有副肿瘤性脑脊髓炎的存在。

实验室检查发现本病的运动神经传导速度基本正常，肌电图上也无失神经电位存在。但是，其感觉神经电位波幅明显降低或消失，感觉神经传导速度严重减慢甚至监测不出。CSF 中可有轻度淋巴细胞增高，蛋白含量增高，寡克隆带阳性。血清及 CSF 中可以检测出抗 - Hu 抗体，由于抗 - Hu 抗体在鞘内合成，故 CSF 中的滴度要较血清中高。患周围神经病的患者如在血液或 CSF 中检测到抗 - Hu 抗体，则高度提示合并有燕麦细胞肺癌的存在。但是，合并淋巴瘤的患者体内并不存在抗 - Hu 抗体。

本病的诊断并不困难，特别是在血清或 CSF 中检测出抗 - Hu 抗体时，需要进一步查找癌细胞。本病应与 Guillain - Barré 综合征进行鉴别。前者一般以疼痛为突出症状，后者绝大多数以四肢运动障碍为主要临床表现，而且血清与 CSF 中不能检测到抗 - Hu 抗体。

本病的病理改变主要表现在脊髓的后根神经节内，有神经细胞的脱失、坏死、淋巴细胞及单核细胞的浸润。脊髓神经根的病理改变并不明显，但可有后根、脊髓后角细胞、后索及远端感觉神经的继发性退行性变。有许多患者的脊髓、脑干、大脑中也可有类似的变化，但是其临床症状并不明显。对本病尚无特效治疗，可使用皮质激素、免疫球蛋白静脉注射或血浆置换疗法，但其疗效均不肯定。病因治疗有可能改善部分症状。

二、副肿瘤性感觉运动神经病

副肿瘤性感觉运动神经病（paraneoplastic sensorimotor neuropathy）较单纯感觉性神经病多见。最常见的为肺癌合并本病，其次为淋巴瘤、骨髓瘤、慢性淋巴性或粒性白血病。

副肿瘤性感觉运动神经病最常见的为亚急性起病；临床症状进展较为缓慢，某些病例起病较急，与急性 Guillain - Barré 综合征相仿；另外一些病程为反复发作，可有数次的缓解复发，与慢性炎症性脱髓鞘性神经病（CIDP）极为相仿。

临床症状最常见为四肢远端无力、感觉障碍和腱反射减弱或消失，下肢较上肢为重。近端也可受累，三叉神经受累较少见。病程为进行性恶化，症状可出现在肿瘤发现之前数月或数年，也可出现肿瘤之后。

CSF 检查为细胞数正常，蛋白含量增高。肌电图检查可见远端肌肉呈失神经电位支配，有自发纤颤电位，运动单位减少，多相电位增加。病程发展较慢的患者，运动传导速度可正常或轻度减慢，感觉传导也可受累，符合周围神经轴突变性。有些患者的运动传导速度明显减慢提示有节段性脱髓鞘的病理改变。病理改变为节段性脱髓鞘者多为急性起病，亚急性或慢性起病者可见节段性脱髓鞘和轴突变性。周围神经中可见淋巴细胞和浆细胞浸润，但较少见。后根神经节细胞可见变性，但较感觉神经病轻。前角细胞变性极为罕见。

本病仍需与 Guillain - Barré 综合征进行鉴别，其次与代谢、中毒性周围神经病、营养缺乏、胶原病、淀粉样变性等所致的周围神经病进行鉴别。无特殊治疗，有些患者可有自

行缓解，但与原发肿瘤的发展病无相关关系。有报道认为免疫治疗可缓解部分症状。

三、副肿瘤性血管炎性周围神经病

副肿瘤性血管炎性周围神经病（paraneoplastic vasculitic neuropathy）可单独存在，或与其他的副肿瘤性周围神经病同时存在。机制尚不清楚，可能与自身免疫有关。主要的病理改变为周围神经和肌肉活检中发现小血管炎症改变。临床表现为血管炎造成的多发性单神经炎的症状，并可与其他的周围神经病同时出现。这些症状可发生在肺癌、淋巴瘤和前列腺癌中，可先于癌症发生或同时发生。临床治疗应用免疫抑制剂有一定的疗效。

临床病例讨论

病历摘要 女性，39岁，因四肢无力2个月，伴有恶心、呕吐10天，以多发性神经根神经病收入院。患者2月前，感右下肢无力、麻木，治疗效果不佳。1月后，出现左下肢无力，伴有肌肉萎缩。入院前10天开始出现上述症状加重，双上肢也感无力，同时伴有恶心、呕吐。患者神志清楚，无呼吸困难。

患者于4年前因颗粒淋巴瘤行子宫及附件切除术，1年前患“纵隔淋巴瘤”并进行化疗。无高血压、糖尿病史。

入院检查 体温36.5℃，脉搏75次/min，呼吸16次/min，血压146/100mmHg。神志清楚，精神差，头颅正常，心肺无异常，双下肢无水肿。神经系统检查：脑神经检查无异常，四肢肌张力正常，左上肢肌力Ⅲ级～Ⅳ级，右上肢肌力Ⅴ级，左下肢肌力Ⅴ级，右下肢肌力Ⅱ级。右上肢腱反射（+），余肢体腱反射消失。右侧Babinski’s征（+），无其他病理症。颈部无抵抗感，Kernig征（-）。双下肢胫前外侧痛觉减退，右上肢远端痛觉减退。

辅助检查 CT：腰椎L_5/S_1椎间盘后突；颈椎$C_{2/3}$、$C_{3/4}$、$C_{4/5}$椎间盘突出；颅脑示脑干软化灶，右侧脑梗死。EMG示周围神经损害。

治疗经过 患者入院后症状呈进行行加重，出现肢体疼痛，治疗效果不佳。入院2周后，患者出现左侧展神经受损，左上肢肌力0°双下肢肌力Ⅱ级。经腰穿检查发现CSF压力升高达200mmH$_2$O，白细胞4 600×10^6/L，有大量的未分化淋巴细胞。蛋白2 047mg/L。氯化物118mmol/L。转入血液科继续治疗，经鞘内注射MTX等化疗药物后，CSF中细胞数大大减少，但蛋白含量仍高。临床症状无改善，经2月化疗后，患者病情恶化，出现肺部感染，高热，神志不清，因心肺功能衰竭死亡。

讨论 副肿瘤综合征所表现的周围神经损害最多见得为副肿瘤性感觉运动神经病，并以肺癌和淋巴瘤较为多见。以亚急性或慢性起病，出现感觉和运动神经周围性损害，腱反射消失或减退，无病理反射。本例起病缓慢，呈亚急性，病程达2月之久。首发症状为四肢的无力，并伴有麻木。这说明起病初期患者既有运动神经损害，也同时存在感觉神经的损害。入院后的神经系统检查也发现肢体的肌力障碍，腱反射减退，病理反射未引出，以及肢体远端的痛觉减退。以上所述均支持患者存在明显的周围神经的损害。

本例患者在4年以前即患有“颗粒淋巴瘤”，并在1年前有在纵隔发现淋巴瘤的存在。故本患者的周围神经损害与淋巴瘤有着非常密切的关系。患者的CSF检查发现有大量的淋巴细胞存在，蛋白定量升高，表明了淋巴瘤细胞除了通过某些免疫机制使远端的周围神

经受损外，而且已直接侵犯脑内组织。CSF中蛋白定量升高表明有大量的神经髓鞘崩解。EMG检查也提示周围神经有脱髓鞘存在。

本例患者在起病初期，周围神经受损的症状和体征较为突出，但未与淋巴瘤一同加以考虑，致使治疗方向不明确，病情得不到缓解。因此，对不明原因的周围神经病，不应当忽略存在副肿瘤综合征的可能性。

（谭 东）

第四节 副肿瘤性肌病

副肿瘤性肌病在临床上较为常见，特别是由燕麦细胞性肺癌所至的Lambert－Eaton肌无力样综合征（Lambert－Eaton myasthenic syndrome）最为多见。重症肌无力（myasthenia gravis）、皮肌炎与肌炎、以及僵人综合征（stiff-man syndrome）在恶性肿瘤患者中也常有出现。肌无力样综合征为本节重点介绍的内容。

一、肌无力样综合征

肌无力样综合征是一种神经－肌肉接头处传递障碍性疾病，常与小细胞肺癌相伴，是由抗P/Q型电压门控制性钙离子通道（P/Q－type VGCC）抗体使突触前膜钙离子通道丧失，使乙酰胆碱在突触前膜释放最小释放单位的数量减少而致肌无力。

肌电图检查表现为特征性的变化，主要所见是：低频超强重复电刺激神经可见相应静止肌肉诱发动作电位的波幅递减；当用与自然发生相似的频率超强重复电刺激时，或经一短时间大力收缩后，可见其波幅递增。

有人观察到小细胞肺癌分泌的致病物质可能是一种肽。此癌性物质的丙酮提取物可用于离体神经肌肉标本使神经－肌肉接头处产生传导阻滞。但后人重复此试验未能肯定其所见。早在1964年，人们已经认识到并非所有Lambert－Eaton肌无力样综合征患者均伴有癌症。有些尸检病例并未能发现肿瘤，另一些病例患Lambert－Eaton肌无力样综合征已25年，临床上可除外小细胞肺癌和其他肿瘤之存在。有些非癌性Lambert－Eaton肌无力样综合征患者多伴有其他自身免疫性疾病。于是，明确在神经病学上和神经生理学上有两型相同的Lambert－Eaton肌无力样综合征，即癌性Lambert－Eaton肌无力样综合征（占60%）和非癌性Lambert－Eaton肌无力样综合征（占40%）。

小细胞肺癌与肌无力综合症常相并存。有时典型的Lambert－Eaton肌无力样综合征可在肺癌的X线表现之前4年出现。他在小细胞肺癌中的发生率为3%。癌性Lambert－Eaton肌无力样综合征的患病率为非癌性Lambert－Eaton肌无力样综合征者的二倍。Lambert－Eaton肌无力样综合征是自身免疫性疾病。对此病的深入研究有助于对肿瘤在神经系统所谓“远隔效应”的了解。

（一）发病机制

Lambert－Eaton肌无力样综合征的主要异常是每次神经冲动所释放的最小释放单位数目减少。用40Hz超强重复电刺激神经致最小释放单位性释放乙酰胆碱量递增，但其峰值仍低于正常神经末梢的峰值。Lambert－Eaton肌无力样综合征患者的神经和肌肉中乙酰胆碱和胆碱乙酰基转移酶含量正常，神经－肌肉接头处突触后膜对乙酰胆碱释放单位的反应

正常，静止膜电位和微小终板电位正常；所以其主要异常既不在乙酰胆碱的合成和贮存，也不在突触后膜。Lambert – Eaton 肌无力样综合征中由神经冲动所致乙酰胆碱释放单位性释放量减少的真正机制，可能在于钙离子进入神经末梢的量减少。当神经冲动到达时，神经 – 肌肉接头处突触前膜乙酰胆碱释放障碍，终板电位波幅低于阈值而不足以引起致肌肉收缩的动作电位，于是呈现肌无力。

含乙酰胆碱的囊泡于突触前膜乙酰胆碱释放部位通过胞吐作用而释放乙酰胆碱。Lambert – Eaton 肌无力样综合征患者的乙酰胆碱释放部位面积缩小，突触前膜单位面积上和乙酰胆碱释放部位单位面积上膜内大颗粒数减少；排列不正常的膜内大颗粒丛集数增加，非乙酰胆碱释放部位的膜内大颗粒密度正常。

（二）免疫学发病机制

1. 细胞免疫　外周血 OKT_3^+（总 T）、OKT_4^+（辅助性）和 OKT_8^+（抑制性）T 细胞亚群于健康对照组、癌性 Lambert – Eaton 肌无力样综合征和非癌性 Lambert – Eaton 肌无力样综合征组测定结果：OKT_8^+细胞在癌性 Lambert – Eaton 肌无力样综合征组（16% ± 1.7%）明显低于无神经系统疾病的小细胞性肺癌对照组（25% ± 2.2%）、健康对照组和非癌性 Lambert – Eaton 肌无力样综合征组（$P<0.01$），而健康对照组与癌性对照组和非癌性 Lambert – Baton 肌无力样综合征组间无明显差别。由于癌性 Lambert – Eaton 肌无力样综合征组 OKT_8^+细胞数下降，故 T_4:T_8 比值在癌性 Lambert – Eaton 肌无力样综合征组（3.7 ± 0.5）明显高于癌对照组（1.9 ± 0.3），$P<0.01$。有些作者认为：在一些 Lambert – Eaton 肌无力样综合征患者中，在 X 线表现上虽无肿瘤的证据，但若有 OKT_8^+细胞减少或 T_4:T_8 比值增高，应怀疑有肿瘤存在之可能；治疗期间，当肿瘤好转或恶化时，OKT_8^+细胞有相应增加或减少。

2. 体液因子的临床证据　由于有些 Lambert – Eaton 肌无力样综合征患者伴自身免疫性疾病，所以 80 年代初 Newsom — Davis J 等用血浆交换来探索其致病性体液因子。大部分患者于血浆交换后均有自觉的、客观的以及肌电图好转。由小指展肌记录其肌肉动作电位，于血浆交换后有增高，血浆交换后 10 ~ 15 天达最高值，按推测此时体液免疫因子水平也应该最低，癌性 Lambert – Eaton 肌无力样综合征患者和非癌性 Lambert – Eaton 肌无力样综合征患者同样有效。约 30 天其电位又大大降低。

非癌性 Lambert – Eaton 肌无力样综合征患者用血浆交换配合强的松龙和硫唑嘌呤综合治疗，约 3/4 患者症状缓解；若单用强的松龙治疗，虽也有效，但较综合治疗差。这间接证明有体液因子在 Lambert – Eaton 肌无力样综合征发病机制中起作用。

3. 致病性 IgG 抗体的实验证明　血浆交换可致患者肌力有暂时性好转，这提示有体液因子在 Lambert – Eaton 肌无力样综合征的致病中起作用。其后有人用小鼠被动转移试验验证此种说法。由 Lambert – Eaton 肌无力样综合征患者血浆提取 IgG 作被动转移，用由混合正常人血浆提取的 IgG 作对照，于小鼠每日作腹腔内注射，于注射第一天先用 300mg/kg 环磷酰胺以抑制小鼠对异种蛋白的非特异性免疫应答。于实验结束时处死小鼠，把其膈肌放于含氧的 Krebs 液中，以测定由每一神经冲动所引起突触前膜释放含乙酰胆碱的囊泡数。

结果为由注射来自癌性 Lambert – Eaton 肌无力样综合征或者非癌性 Lambert – Eaton 肌无力样综合征患者血中提取的 IgG 乙酰胆碱最小释放单位性释放量远较由注射来自正常人

血中提取的 IgG 所致者为少（$P<0.001$）。用全血浆或 IgG 分别注射的效果相同，故而提示 IgG 中含有致病的活性成分（可能是 IgG 类抗体）。实验小鼠除无力外尚有尿潴留。乙酰胆碱最小释放单位量减少的半减期为 1～2 天，这与小鼠血清中人 IgG 升高在时间上相符；乙酰胆碱释放单位量的减少于第 15 天达谷值，而 IgG 水平于第 15 天达峰值。当停止注射 IgG 时可见：释放单位量恢复的半减期为 1～2 天，这也与人 IgG 降相一致。约 20 天完全恢复。当应用较大剂量 Lambert－Eaton 肌无力样综合征 IgG 对其释放单位减少的量也较大。

通过注射 Lambert－Eaton 肌无力样综合征患者的 IgG 把 Lambert－Eaton 肌无力样综合征的其他电生理特征转移给小鼠。如前所述，Lambert－Eaton 肌无力样综合征患者在重复电刺激神经一短时期后，由于乙酰胆碱最小释放单位性释放量递增而致肌肉诱发电位的波幅递增。当应用 40Hz 重复电刺激神经时，Lambert－Eaton 肌无力样综合征小鼠和 Lambert－Eaton 肌无力样综合征患者呈现相似的反应，其最小释放单位量仍明显低于接受正常人 IgG 注射的对照者。

Lambert－Eaton 肌无力样综合征患者静止性的非释放单位性释放的乙酰胆碱数量降应用热解块组分描记术（Pyrolysis－Mass Fragmentography）测量在注射癌性 Lambert－Eaton 肌无力样综合征、非癌性 Lambert－Eaton 肌无力样综合征和正常人三种不同 IgG，小鼠膈肌的乙酰胆碱静止性非最小释放单位性释放情况，结果显示 Lambert－Eaton 肌无力样综合征组明显降低（$P<0.05$）。

Newsom－Davis J 等建立了肌无力样综合征患者（MB）的小细胞肺癌细胞系，并证明有一种钾离子刺激性（144mmol/L），$^{45}Ca^{2+}$ 流入（2.73±0.14nmol/mg 肌肉）。应用钙离子拮抗剂，methoxyverapamil 可阻滞，而用 w－Conotoxin 只能部分阻滞其钙离子流入；所有肌无力样综合征患者血浆的 IgG 均能抑制 K^+ 刺激性 $^{45}Ca^{2+}$ 流入且与疾病严重程度相关。

4. 补体参与　为了观察补体后几种成分在 Lambert－Eaton 肌无力样综合征的被动转移中是否必需，有人把 Lambert－Eaton 肌无力样综合征患者的 IgG 分别注入 C_5 正常和 C_5 缺乏的两种品系小鼠，结果两组动物相似。这样的结果似乎提示：Lambert－Eaton 肌无力样综合征的被动转移中无需 C_5。

但已知包括 C_5 在内的补体参与重症肌无力的发病机制，但重症肌无力 IgG 被动输人 C_5 缺乏的小鼠也致重症肌无力。所以，不能只凭此种被动转移试验来说明，Lambert－Eaton 肌无力样综合征的被动转移中无需 C_5。

5. 免疫攻击靶器官的性质　Lambert－Eaton 肌无力样综合征的被动转移研究证明：非癌性 Lambert－Eaton 肌无力样综合征和癌性 Lambert－Eaton 肌无力样综合征均有针对神经—肌肉接头处突触前膜与乙酰胆碱释放有关抗原决定簇的 IgG 抗体。Lambert－Eaton 肌无力样综合征被动转移的实验动物和 Lambert－Eaton 肌无力样综合征患者一样：不明显依赖于钙离子流入的自发性最小释放单位性乙酰胆碱释放和微小终板电位均正常，而钙离子依赖性的神经冲动诱发性最小释放单位性释放和非最小释放单位性释放（“分子泄漏”）均明显减少。这些提示：Lambert－Eaton 肌无力样综合征的 IgG 抗体可能与妨碍钙离子传递有关。

乙酰胆碱释放单位量的对数与钙离子的对数间坐标关系研究结果发现：在注射 Lambert－Eaton 肌无力样综合征患者 IgG 小鼠的曲线比注射正常人 IgG 小鼠者向右移，此种右

移与 Ca^{2+} 离子拮抗剂（如镁离子）的作用相反，其结果相当于 40% 钙离子通道的功能丧失。

Lambert－Eaton 肌无力样综合征患者肌活检的冷冻蚀刻电镜研究发现，神经－肌肉接头处突触前膜上乙酰胆碱释放部位面积缩小和结构紊乱。如果两组小鼠分别注入正常人 IgG 和 Lambert－Eaton 肌无力样综合征患者 IgG10mg/d，27～75 天，把两组小鼠肌肉配对编码。结果发现 Lambert－Eaton 肌无力样综合征 IgG 注射在生理上致乙酰胆碱释放量明显减少，在病理上致突触前膜乙酰胆碱释放部位和该部位膜内大颗粒的选择性破坏，且两者密切相关（$P<0.001$）；同时有释放部位颗粒的丛集增加。这些资料进一步支持乙酰胆碱释放部位膜内大颗粒是钙离子通道，和由直接抗这些靶器官的 IgG 抗体产生神经－肌肉接头处传导障碍。

（三）自身免疫的起动

由于小细胞肺癌能产生多种过量的多肽激素（如促肾上腺皮质激素和抗利尿激素）而致相应临床表现，又组织学研究显示这些细胞内含神经内分泌颗粒，于是人们提出，这些细胞由胺前体吸收和脱羧作用的内分泌细胞衍化而来，或它们起源于神经嵴，但尚未定论。

由于这些细胞具神经内分泌特性，所以，由肿瘤分离出来的此种细胞或体外培养的此种细胞能产生棘波是可以理解的。有人用细胞内微电极记录发现刺激产生去极化电流而致负性棘波，其波幅随刺激时间延长而增高；用钙离子拮抗剂能使其波幅降低，这些所见提示对产生棘波来说，在这些细胞中电荷的主要携带者是钙离子，并提示钙离子通道的存在。

在癌性 Lambert－Eaton 肌无力样综合征患者中，其自身免疫应答可能是针对肿瘤细胞上的抗原决定簇，而此种抗原决定簇与神经末梢（突触前膜）上某些抗原决定簇有交叉免疫性。所以，抗肿瘤细胞上抗原决定簇的抗体也抗突触前膜上相应抗原决定簇。有的病例在切除其原发肿瘤后，可能由于去除了抗原的主要来源而使其神经系统症状有好转或缓解。

Lambert－Eaton 肌无力样综合征与抗原决定簇相伴的原因尚不太清楚。但有种可能是：抗体仅有少数 V_H，基因编码识别非癌细胞和神经－肌肉接头处突触前膜上少数共有的相关抗原决定簇。当有些免疫活性细胞遇到具有特殊 HLA 抗原的癌细胞上相关抗原决定簇时，就可能起动此种免疫应答。关于非癌性 Lambert－Eaton 肌无力样综合征的自身免疫起动问题，比其他自身免疫性疾病更不清楚。其开始的免疫应答可能是针对产生癌细胞的支气管上皮的 Kulchitsky（分泌性）细胞，但怎么会诱致神经免疫应答的因素仍不清楚。

（四）Lambert－Eaton 肌无力样综合征合并肿瘤

据报道，与 Lambert－Eaton 肌无力样综合征相伴的肿瘤并非均为小细胞肺癌，其他个案报道有胸腺瘤、肾癌、急性白血病和网织细胞肉瘤。典型伴肿瘤的 Lambert－Eaton 肌无力样综合征呈急性、进行性病程。有许多患者可在肿瘤的 X 线表现之前出现 Lambert－Eaton 肌无力样综合征症状。

（五）Lambert－Eaton 肌无力样综合征合并自身免疫病

1972 年 Guttmann 等报道一例 36 岁男患者，肌无力 19 年，伴甲状腺功能低下和恶性贫血而无肿瘤；首先唤起对 Lambert－Eaton 肌无力样综合征于自身免疫性疾病相伴的注意。

其后报道伴有甲状腺机能亢进、胰岛素依赖性糖尿病和白斑等。在 Lambert - Eaton 肌无力样综合征患者中，15%有甲状腺疾病病史，10%有白斑病史。此种患者中，器官特异性和器官非特异性自身抗体的检出率也高。1982 年 LennonVA 等于 64 例 Lambert - Eaton 肌无力样综合征患者中，45 例有一或多种器官特异性（甲状腺、胃和/或骨骼肌）自身抗体。器官特异性抗体的发生率，癌性 Lambert - Eaton 肌无力样综合征和非癌性 Lambert - Eaton 肌无力样综合征患者中分别为 52%和 28%，与重症肌无力患者相仿，但高于 40 例年龄相匹配的其他神经科疾病对照组（17%）。而非器官特异性抗体并无明显增高。

1. 临床表现 几乎总是成年起病，据报道最年轻的 1 例为 9 岁女孩，未发现肿瘤；临床上典型的 Lambert - Eaton 肌无力样综合征病例呈肢体近端肌肉易疲劳性和无力，首先累及下肢而表现为鸭步行走和"摇摆"步态，于严重病例可见轻度睑下垂和球麻痹，但很少出现复视和呼吸肌明显受累；腱反射于休息时降低或消失，但于肌肉收缩后有明显恢复；无感觉障碍。他们并不像重症肌无力那样呈不对称性和迅速波动性。大部病例（大约 50%以上）有胆碱能性植物神经功能不良，可有口干、括约肌障碍、阳痿、体位性低血压（orthostic hypotension），偶也有肾上腺 - 神经功能障碍。

此综合征的特点是肢体骨骼肌无力和植物神经功能障碍，常伴有小细胞性肺癌和其他自身免疫病，几乎总是成年起病。其肌无力的特点是静止时有肌无力，少活动时肌无力症状减轻，长时间活动是症状加重。此点可以与重症肌无力进行鉴别。

2. 诊断 对腾喜隆可能有反应，但较重症肌无力少、且小。单纤维肌电图常有 jitter 增加，神经传导速度正常。

用超强重复电刺激神经可见静止肌肉动作电位波幅降低。大力收缩 15 秒钟后，波幅超过 25 应高度怀疑，若超过 100 则可确诊为 Lambert - Eaton 肌无力样综合征。

3. 鉴别诊断 此综合征应与其他临床表现为肌无力的亚急性进行性神经肌肉疾病，如重症肌无力、多发行肌炎、急性炎性脱髓鞘性多神经病、周围神经病、腰骶神经丛病和多发性神经病相鉴别。

4. 治疗 可选用血浆置换治疗。但是，由许多文章叙述了血浆置换治疗的疗效在单独应用时并不是非常理想。在血浆置换治疗后还需要进行免疫球蛋白的治疗，以及免疫抑制剂的治疗。这是因为患者体内的抗 P/Q - VGCC 抗体不断产生的结果。

治疗小细胞性肺癌可以使 Lambert - Eaton 肌无力样综合征的症状得到缓解。首先应避免应用钙离子通道的阻滞剂，如异博定、西比灵、尼膜同等药物。肯定有肿瘤时，外科手术、深部放射治疗或细胞毒药物均能使其症状明显改善。胆碱酯酶抑制剂，如吡啶斯的明等无效。

(1) 第一线药物 第一线药物应该是增加神经 - 肌肉接头处突触前膜乙酰胆碱释放的药物：①3，4 - 二氨基吡啶（10 ~ 20mg/d，4 次或 5 次）有效、且副作用小，相对无毒性；有时于服药后约 1 小时可发生口周或更广泛的感觉异常。②胍尼丁（30mg/kg/d）也有效，但副作用较大。

(2) 症状较重者应当用免疫抑制剂治疗 ①强的松（1 ~ 1.5mg/d，隔日）配合血浆交换。血浆交换是一种有用的辅助疗法；轻病例经此治疗后其肌肉动作电位可能恢复正常，当症状缓解时，应逐渐缓慢减用强的松用量（每日 5mg），直至最低用量。②甲基强的松龙(1 000 ~ 1 500mg/d)3 ~ 5 天，冲击治疗。有些患者可以缓解。停药后需加用强的松

60mg/d，顿服。每周递减5mg，直至停药。

临床病例讨论

病历摘要 男性，53岁，因进行性双下肢无力2月，以肌无力原因待查收入院。患者2月来无明显诱因出现双下肢无乏力、酸痛、麻木感，症状呈进行性加重。现在患者行走10米以上距离便出现走路不稳，需要休息后方可再走。2月来患者双肘部、右下肢、右脚踝部等处皮肤呈片状色素沉着。曾进行维生素类药物治疗，效果不明显。患者尚有咳嗽，咳粘痰，体重减轻大约5公斤，以及口干，小便偏多等植物神经功能障碍的症状。

患者12岁时曾因四肢关节疼痛，双侧颧部皮肤色素沉着，怀疑患有"系统性红斑性狼疮"。有吸烟数十年史，30支/d。

入院检查 体温36.2℃，脉搏80次/min，呼吸20次/min，血压110/80mmHg。中年男性，神志清楚，精神好、语言流利。发育正常，营养中等。颈部、腋窝部等皮肤浅淋巴结均未触及。双肺呼吸音均低，未闻及干、湿性罗音。心律整齐，心音略低，无心脏杂音。腹软，肝、脾均为触及。神经系统检查：脑神经检查无异常，双上肢肌力Ⅴ级，双下肢肌力Ⅳ~Ⅴ级，肌张力正常。触觉正常，右侧C_{5-7}神经皮肤痛觉减退。四肢腱反射均减弱，双侧腹壁反射消失。病理反射未引出。

辅助检查 入院前，进行新斯的明试验，结果为阴性。入院后，X光胸部拍片发现左肺下叶肿块阴影。活检病理检查为小细胞肺癌。

临床诊断 Lambert-Eaton肌无力样综合征、左肺小细胞肺癌。

治疗经过 患者入院后经X线拍片发现左肺癌肿，转入胸科手术治疗后进行短期化疗，患者好转出院。

讨论 患者53岁，男性、吸烟历史。发病2月余，临床表现以四肢肌无力为主，双下肢肌无力症状尤为突出，出现类重症肌无力样症状，但新斯的明试验为阴性。咳嗽、咳痰、口干、小便偏多等症状。这就使我们应当警惕此肌无力症状是否为副癌性肌无力综合征？此类疾病的诊断主要是查找体内癌肿的证据。如有癌肿存在的表现，诊断并不困难。本例在进行X线胸部检查后即发现癌肿的证据，因而诊断很明确。术后病理检查为小细胞肺癌即与Lambert-Eaton肌无力样综合征关系更为密切。本病例的诊断经验在于：对于中、老年人群的肌无力样症状群，均需进行常规的胸部X线检查，以及其他部位的影像学检查以便早期发现癌肿。

二、重症肌无力（详见第三十一章）

三、"僵人"综合征（详见第三十章第十八节）

（谭 东）

参 考 文 献

1. 许贤豪，谭铭勋．神经-肌肉接头的进展．中华神经精神杂志，1989，22（1）：59

2. 刘梅仕，于素贞，邓小梅，等．CSF细胞学诊断脑膜癌病46例分析．山东医药，1993，33：5

3. 张淑琴，朱宇，常明．脑膜癌病的临床、病理及脑脊液细胞学．中风与神经疾病杂志，1995，12:298
4. 王翠兰，刘梅仕，邓小梅，等．表现为Fisher综合征的脑膜癌病．中风与神经疾病杂志，1998，15:144
5. 王翠兰，邓小梅，于素贞，等．经脑脊液蓄液囊装置行脑室内化疗治疗脑膜癌病的临床研究．中国肿瘤临床与康复，1998，5:9
6. Krendel DA et al. Adverse Effect of Verapimal in a patient with the Lambert – Eaton Syndrome. Muscle and Nerve, 1986, 9:519
7. Lang B et al. Autoimmune Aetiology for myasthenic (Lambert – Eaton) syndrome. Lancet, 1981, 2:224
8. Watanabe M, Tanaka R, Takeda N. Correlation of MRI and clinical features in meningeal carcinomatosis. Neuroradiology, 1993, 35:512
9. Wasserstrom WR, Glass P, Posner JR. Eiagnosis and treatment of leptomeningeal metastases from solid tumor: experience with 90 patients. Cancer, 1982, 49:759
10. Nobile – Orzeio E, et al. Are there immunologically treatable motor neuron diseases? Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord. 2001, 2 Suppl, 1:S23
11. Almeras C, et al. Paraneoplastic limbic encephalitis, a complication of the testicular cancer. Urology, 2001, 58 (1) :105.
12. Lauria G, et al. Epidermal nerve fiber density in sensory ganglionopathies: clinical and neurophysiologic correlations. Muscle Nerve, 2001, 24 (8) :1034
13. Porta – Etessam J, et al. Epilepsia partialis continua and frontal features as a debut of anti – Hu paraneoplastic encephalomyelitis with focal frontal encephalitis. Eur J Neurol, 2001 , 8 (4) :359
14. Behringer D, et al. Paraneoplastic polyneuropathy preceding the diagnosis of Hodgkin' s disease and non – small cell lung cancer in a patient with concomitant Borrelia burgdorferi infection. Ann Hematol, 2001 , 80 (4) :232
15. Graus F, et al Anti – Hu – associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. Brain, 2001, 124 (Pt 6) :1138
16. Antoine JC, et al. Paraneoplastic anti – CV2 antibodies react with peripheral nerve and are associated with a mixed axonal and demyelinating peripheral neuropathy. Ann Neurol, 2001 , 49 (2) :214
17. Rauer S, et al. Demonstration of anti – HuD specific oligoclonal bands in the cerebrospinal fluid from patients with paraneoplastic neurological syndromes. Qualitative evidence of anti – HuD specific IgG – synthesis in the central nervous system. J Neuroimmunol, 2000 , 111 (1 – 2) :241.
18. Bechich S, et al. Anti – Hu – associated paraneoplastic sensory neuropathy and breast cancer. J Neurol, 2000, 247 (7) :552
19. Wang JF, et al. Morphometric evaluation of paraneoplastic neuropathies associated with carcinomas, lymphomas, and dysproteinemias. J Peripher Nerv Syst, 1998, 3 (4) :259

第三十章　骨骼肌疾病

第一节　概　　述

由一个α运动神经元及其所支配的全部肌纤维所组成的功能单位称为运动单位，包括神经元的胞体、轴突和所支配的肌纤维。运动单位通路中任何环节的损害均可导致运动单位的功能异常，其主要临床表现为肌肉无力，伴或不伴有肌肉萎缩，我们通常将这一组疾病统称为神经肌肉病（neuromuscular disorders）。由骨骼肌肌纤维本身病变引起的肌无力和肌萎缩则属于骨骼肌疾病（skeletal muscular disorders）的范畴，通常简称为肌病（myopathies）。

一、骨骼肌疾病的分类

骨骼肌疾病目前尚无统一分类意见，通常可分为以下几种类型：

（一）进行性肌营养不良

肌营养不良是肌病的一个大类，其临床和病理上并无严格的界限，此类肌病通常有以下3个方面的含义：①遗传性；②病理表现以肌纤维的变性和坏死为主而无其他特征性的改变；③病程进行性加重，无缓解。根据临床表现和遗传特征，进行性肌营养不良又可分为不同的亚型：

1．假肥大型（包括 Duchenne 型和 Becker 型）

2．面肩肱型

3．肢带型

4．眼咽型

5．强直型

6．远端型（Miyoshi 型）

7．先天型

（1）富山型

（2）肌－眼－脑综合征

（3）Walker－Warberg 综合征

（4）merosin 缺乏症

（5）Ullrich 病

8．Emery－Dreifuss 型

（二）代谢性肌病

由于骨骼肌组织能量代谢过程中的某些缺陷导致肌细胞的功能障碍引起的一组肌病，通常包括以下3种类型：

1．线粒体肌/脑病

2. 脂质沉积性肌病

3. 肌糖原累积病

（三）炎症性肌病

（1）特发性炎症性肌病（idiopathic inflammatory myopathy）

1）单纯多发性肌炎

2）单纯皮肌炎

3）重叠综合征（多发性肌炎/皮肌炎合并红斑狼疮、系统性硬化、类风湿性关节炎、干燥综合征、混合结缔组织病等胶原血管病）

4）多发性肌炎/皮肌炎伴恶性肿瘤

5）儿童多发性肌炎或皮肌炎

6）间质性肌炎（风湿性多肌痛、嗜酸性筋膜炎）

7）肉芽肿性肌炎

（2）病毒性肌炎（流感病毒、柯萨奇病毒）

（3）细菌性肌炎（热带肌炎）

（4）寄生虫性肌炎（囊虫病、包虫病、旋毛虫病和血吸虫病）

（四）包涵体肌炎与遗传性包涵体肌病

以往的文献中多将包涵体肌炎列入特发性炎症性肌病的范畴，近年的研究发现其临床表现、病理特征、类固醇治疗反应和预后与多发性肌炎及皮肌炎有很大的区别，而与遗传性体包涵体肌病有很多类似的临床病理特点，因此作者将这两种肌病单列出来以便于描述和交流。

（五）内分泌性肌病

指由内分泌腺功能失调导致的一组肌肉病变，主要包括以下几类：

1. 类固醇肌病

2. 甲状腺功能亢进性肌病

3. 甲状腺功能减低性肌病

4. 甲状旁腺亢进性肌病

5. 甲状旁腺低下性肌病

（六）先天性肌病

先天性肌病是指出生时或青少年期发生的肌肉疾病，多数为遗传性。临床分为2组，一组为先天性肌营养不良，其肌肉病理改变符合肌营养不良的特征，预后较差；另一组为相对良性非进行性先天性肌病，多数进展缓慢，后者主要包括：

1. 中央轴空病

2. 中央核肌病（肌管肌病）

3. 杆状体肌病

4. 两型纤维发育不均衡

5. 还原体肌病

6. 管状聚集性肌病

（七）远端型肌病

远端型肌病是一个临床集合名词，是指以四肢远端肌肉无力或肌肉萎缩起病或以远端

肌无力或肌萎缩为主的一组肌病。可有多个亚型：

1. Nonaka 型

2. Welander 型

3. Udd 型

4. Laing 型

5. 眼－咽－头远端型

（八）离子通道病（ion channel diseases，channelopathies）

近年来的分子生物学研究成果显示，遗传性非营养不良性肌强直和周期性麻痹为同一组疾病，其共同的病理基础是编码钠、氯或钙离子通道蛋白的基因发生突变，故将这组肌病统称为离子通道病（引自 Adams and Victor's Principles of Neurology，7th edition，2001）。

1. 钠离子通道病

（1）高钾性周期性麻痹

（2）正常钾性周期性麻痹

（3）先天性副肌强直

（4）波动性肌强直（myotonia fluctues）

（5）持续性肌强直（myotonia permanens）

2. 钙离子通道病

（1）低钾性周期性麻痹

（2）恶性高热

3. 氯离子通道病

（1）先天性肌强直（Thomsen 型）

（2）先天性肌强直（Beker 型）

（九）神经肌肉接头疾病（突触后膜损害如重症肌无力、突触前膜损害如肉毒中毒和 Lamber－Eaton 综合征）

（十）其他肌病类型

随着分子生物学和细胞化学技术的广泛应用，人们对疾病的认识已经从临床和组织病理水平提高到了细胞分子病理水平，这也给疾病的分类和命名带来了新的问题。具有相同临床病理表现的疾病可有不同的基因缺陷，而相同的基因缺陷又可引起完全不同的临床病理表现。近年来很多分子生物学家试图根据基因突变和基因产物的缺陷来对疾病进行分类和命名：①Duchenne 型和 Beker 型肌营养不良的病程和预后完全不同，但两者的致病基因和基因产物缺陷相同，均为抗肌萎缩蛋白（dystrophin）缺乏，因此，近年来基于分子病理基础将二者统称为抗肌萎缩蛋白缺陷病（dystrophinopathy）；②部分肢带型肌营养不良和常染色体隐性遗传的儿童重症型肌营养不良均为肌膜肌聚糖蛋白（sarcoglycan）缺陷，统称为肌聚糖蛋白缺陷病（sarcoglycanopathy）；③三好型（Miyoshi）远端型肌营养不良和肢带型肌营养不良 2B 型的致病基因均位于染色体 2p13 位点上，基因产物为 dysferlin，二者统称为 dysferlinopathy；④强直性肌营养不良因其基因缺陷为三核苷酸串碱基重复增多，因而与其他一些具有同样性质基因缺陷的疾病如 Huntington 舞蹈病，Machado－Joseph 病等统称为三核苷酸串碱基重复病（triplet repeat diseases）。

二、骨骼肌疾病的主要症状和体征

(一) 肌无力

肌无力是神经肌肉病最为常见的症状。不同类型的神经肌肉病，其肌无力的分布也不尽相同：①DMD/BMD、肢带型肌营养不良、多发性肌炎/皮肌炎、脂质沉积性肌病和近端型脊髓性肌萎缩等的肌无力多以近端为主，晚期也可累及远端；②脊髓性肌萎缩远端型、包涵体肌炎、远端型肌病、强直型肌营养不良常以肢体远端肌无力为主或者为远、近端同时受累；③面肩肱型肌营养不良患者的肌无力和肌萎缩主要局限在肱二头肌、肱三头肌、胸大肌上份和面部诸肌，至晚期才可能累及下肢肌群；④眼外肌受累主要表现为眼睑下垂、眼球运动障碍和复视，常见于线粒体脑肌病（尤其是慢性进行性眼外肌麻痹或 KSS 型）、眼咽型肌营养不良、强直型肌营养不良、某些先天性肌病、重症肌无力等。眼外肌麻痹可单独出现，也可与肢体或躯干的肌无力同时存在。笔者曾遇见一例中央轴空病的患儿，临床仅表现为一侧眼睑下垂，但肱二头肌活检呈现典型的中央轴空病的病理改变；⑤颈肌无力常见于多发性肌炎/皮肌炎，以颈前屈肌受累最为突出，且在疾病早期即可出现。此外严重的颈肌无力还可见于脂质沉积性肌病、重症肌无力和强直型肌营养不良；⑥咀嚼肌无力是脂质沉积性肌病的重要临床特点，我们总结近 30 例脂质沉积性肌病，重症患者几乎均有咀嚼肌无力。除此之外，咀嚼肌受累还可见于重症肌无力、多发性肌炎/皮肌炎以及强直型肌营养不良；⑦咽喉肌麻痹导致的吞咽困难是各种肌病晚期的常见症状，疾病早期即出现吞咽功能障碍者常见于重症肌无力、多发性肌炎/皮肌炎、包涵体肌炎、眼咽型肌营养不良、脂质沉积性肌病和强直型肌营养不良；⑧呼吸肌受累多见于各类神经肌肉病的晚期，但在酸性麦芽糖酶缺陷病、重症杆状体肌病和重症肌无力患者早期即可累及呼吸肌，导致呼吸困难。

肌无力是一种主观症状，它与客观的肌力检查有时并不完全一致。我们曾观察到肌肉活检表现为选择性Ⅱ型肌纤维萎缩的患者，其主观的肌无力症状往往重于客观的肌力检查。这种情况主要见于类固醇肌病、胶原血管病和癌性肌无力症状群等。造成这种现象的原因可能与两型肌纤维的功能特点不同有关。

(二) 不耐受疲劳

正常人达到一定的运动负荷后均可出现疲劳现象，这是一种生理性保护机制。但有一些肌病患者达到疲劳的运动负荷量明显下降，表现为行走数十米或数百米后即出现明显的疲劳感，必须休息一段时间后方可继续行走。这种不耐受疲劳现象是重症肌无力、线粒体肌病和脂质沉积性肌病的重要临床特征。

(三) 肌肉疼痛和肌压痛

肌肉疼痛和肌压痛是炎症肌病的重要临床特征之一，尤其常见于急性和亚急性期的特发性炎症性肌病、病毒性肌炎、风湿性多肌痛、肌筋膜炎和皮肌炎，慢性特发性炎症性肌病的肌痛和肌压痛少见。活动后肌肉疼痛可见于 Beker 型肌营养不良、DMD 基因携带者、线粒体肌病和脂质沉积性肌病。Ⅴ型糖原累积病（McArdle' s disease）患者肌痛的特点为运动后痉挛性疼痛，又称痛性痉挛，是由葡萄糖的无氧代谢通路障碍，ATP 供应不足，肌肉松弛不能引起。

(四) 肌强直

是指一组肌肉在随意收缩或机械刺激之后产生的不自主的强有力的持续性肌收缩现象。其产生主要与肌膜的兴奋性异常有关。常见于强直性肌营养不良、先天性肌强直、先天性副肌强直和 Schwartz - Jampel 综合征。肌强直现象还可见于神经性肌强直和僵人综合征。

（五）肌萎缩

肌萎缩是指肌容积变小。主要由肌纤维萎缩或坏死导致的肌纤维数量减少引起。肌萎缩常伴有肌无力，但肌无力并不一定有肌萎缩。一方面，一些肌病如多发性肌炎、代谢性性肌病和肌营养不良等，其早期肌纤维的破坏并不导致肌容积改变，因而尽管有明显的肌肉无力，但并不表现为肌萎缩；另一方面，对于婴幼儿和肥胖的肌病患者，肥厚的皮下脂肪可能掩盖肌容积的变化，使肌萎缩不容易观察。因此有学者主张真正的肌萎缩应该是一个病理学概念，临床使用肌肉消瘦似乎更为确切。

（六）肌肥大和假性肥大

肌肥大是指肌容积的增大。由肌纤维直径增大引起的肌容积增加称为真性肌肥大，主要见于先天性肌强直和甲状腺功能低下性肌病。由肌纤维破坏导致肌间质的（包括脂肪和结缔组织）反应性增生引起的肌容积增加称为假性肥大，主要见于假肥大型肌营养不良。

二、骨骼肌疾病的诊断原则

骨骼肌疾病诊断和鉴别诊断主要依靠完整而准确的临床资料和相关的实验室检查，后者包括血清肌酶检测、血清和脑脊液乳酸、丙酮酸水平测定、肌电图、肌肉活检、线粒体酶复合体活性测定、基因缺陷和基因产物的检测和分析等。

肌电图是鉴别神经源和肌源性损害最基本的手段。通常情况下肌电图不仅可以区别肌源性和神经源性损害，而且还可以通过神经传导速度的测定对神经源性损害的部位做出提示，如脊髓前角细胞损害、神经根损害、神经干或神经末梢损害。通过单纤维肌电图和重频刺激实验还可以诊断重症肌无力和 Lamber - Eaton 综合征。某些肌病如多发性肌炎和强直性肌营养不良的肌电图改变也具有一定的特征性。有些神经肌肉病的肌电图改变并不是绝对的，譬如一些确定的肌源性疾病如多发性肌炎、脂质沉积性肌病和包涵体肌炎等，有时可伴有神经源性损害。此种情况下，进一步做血清肌酶谱检查和肌肉活检病理观察对最后确诊十分重要。

血清肌酶尤其是磷酸肌酸激酶（CK）能够较准确地反映肌纤维坏死的程度，是肌纤维坏死的重要生化指标。我们对近 600 例肌活检标本的坏死纤维和血清 CK 水平的对比分析结果显示，坏死纤维的数目与 CK 水平呈正相关。多发性肌炎/皮肌炎、进行肌营养不良、急性横纹肌溶解时，CK 常明显升高，有时可高达 20 000U/L 甚至 200 000U/L。神经源性肌萎缩或肌无力时，CK 多正常或轻度升高，一般不超过正常值的 3 倍。血清 CK 水平与临床肌肉无力并不总是平行的，临床上有时会遇到这样的情况，患者在一个偶然的机会做血清 CK 检查，发现 CK 水平明显升高，但临床并无肌无力症状，如果进一步做肌肉活检，会发现部分肌纤维有坏死，表明疾病处于亚临床阶段，因此血清 CK 检测也是肌病早期诊断的一个比较敏感的指标。在行血清 CK 检测之前，应避免剧烈体力活动，且最好在做肌电图之前采血，以避免针电极损害肌肉而影响 CK 水平。除了 CK 之外，谷草转氨酶、谷丙转氨酶和乳酸脱氢酶在肌病时也常明显升高，对常规肝功能检查异常而又无肝病

表现的患者应警惕患肌病的可能。

肌肉活检病理检查不仅是肌肉病诊断和鉴别诊断的一项重要手段，而且对肌肉病的病理机制研究和病因探索具有十分重要的意义。肌活检是代谢性肌病、炎症性肌病、溶酶体累积性肌病和一些先天性肌病的惟一确诊方法。近年来，随着一些肌肉病的致病基因和基因产物被陆续发现，人们可应用肌肉活检标本通过免疫组织化学、细胞化学和分子生物学的方法直接检测致病基因和基因产物，如用抗肌营养不良蛋白的单克隆抗体（anti－dystrophin antibody）进行免疫荧光组织化学染色，可发现 Duchenne 型肌营养不良患者肌肉抗肌营养不良蛋白完全缺失，从而从分子水平确立该病的诊断。中枢神经系统的一些变性疾病不仅累及脑和脊髓，还可同时累及肌肉，因此脑外组织活检，尤其是肌肉和皮肤活检，由于具有取材方便、创伤小、易被患者接受等优点，越来越广泛地用于中枢神经系统变性疾病的诊断。淀粉样血管病、腊样质脂褐素沉积症、CADSIL 等都可以通过肌肉活检为最终确诊提供病理学依据。

肌活检的适应证：

1. 有证据（电生理或血清 CK 水平）表明肌肉萎缩或无力为肌源性；
2. 电生理检查无法区别神经源或肌源性损害；
3. 原发或继发系统性血管炎累及肌肉；
4. 怀疑溶酶体病（如蜡样脂褐质沉积病）时可通过肌肉活检找到异常物质的沉积；
5. 肌营养不良基因携带者；
6. 临床无症状的高 CK 血症。

肌活检部位的选择：一般选择中等程度受累的肌肉进行肌肉活检，如肱二头肌、三角肌、腓肠肌、胫骨前肌等。最常选取的是肱二头肌，选用该肌肉的优点是取材方便，纤维类型均衡（Ⅰ:ⅡA:ⅡB≈1:1:1），肌肉内含有较多的末梢神经以利于观察肌内神经损害。

肌活检标本的取材：选定活检部位后，常规消毒，2%利多卡因局麻，切开皮肤，切口长一般为 3cm，分离皮下组织，暴露皮下筋膜，切开筋膜暴露肌肉，用血管钳沿肌纤维走行小心分离出直径 5mm，长 1～1.5cm 的肌纤维束，用粗线结扎一端，先剪断另一端，提起结扎线，再剪断结扎的一端（图 30-1），用生理盐水浸透的纱布或滤纸轻轻包起，置于冰壶内。如果需要远距离运送时，最好在纱布外包一层塑料袋，再放入冰壶内。这样至少可保存 3 小时左右。

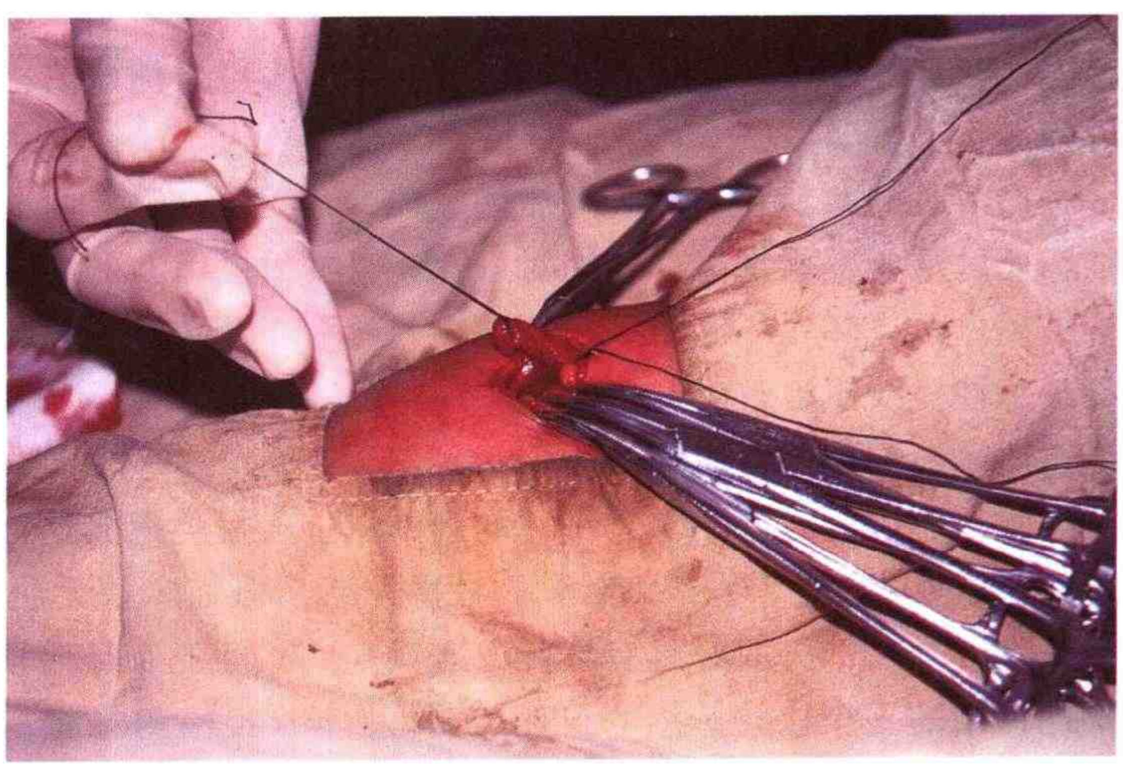


图 30-1 示肌活检取材

肌肉标本的处理：用于制做冰冻切片的标本，需用黄蓟胶固定在直径 1.5cm，厚 0.5cm 的圆形软木块上，将盛 20ml 异戊烷的小烧杯置于液氮内并用

玻璃棒不停地搅拌异戊烷，待烧杯底部出现白色结晶时将准备好的标本投入异戊烷中，并不停搅拌，约20秒钟后取出标本放于冰冻切片机内。做成8～10μm的切片，切片完毕后，将标本连同软木块一起从标本托上取下，置于－80度冰箱或液氮内保存。经这样处理的标本可随时取用而不影响各种酶的活性和蛋白质的抗原性。

组织化学、酶组织化学染色方法：常规染色包括HE、MGT、PAS、ORO、NADH、SDH、AMP、NSE、COX、ATPase10.4、ATPase 4.35、ATPase 4.65。

（焉传祝）

第二节 骨骼肌纤维的基本病理反应

一、正常骨骼肌纤维

肌纤维是骨骼肌组织的主要成分，一条肌纤维即一个肌细胞。肌纤维呈柱状，平均长15cm，直径7～100μm，一般在80μm以下。缝匠肌可长达34cm左右，为人体最长的骨骼肌。肌纤维的细胞质称肌浆（sarcoplasm），内含丰富的肌原纤维，以及大量的线粒体、糖原及脂滴等。肌纤维的表面为肌膜（sarcolemma），一条肌纤维有多个卵圆形的细胞核称肌核，它位于肌纤维的边缘即肌膜下，并有清晰的核仁。肌核若移至肌纤维的中央则称中央核，在正常肌组织中，中央核不超过3%～5%。肌浆中的肌原纤维呈线状平行排列，并具有特征性的横纹。其长度和肌纤维相等，宽约1μm，每条肌纤维有数百条肌原纤维。横切面肌纤维呈五角形（图30-2）。60年代有学者根据多种氧化酶和糖原酵解酶等活性的不

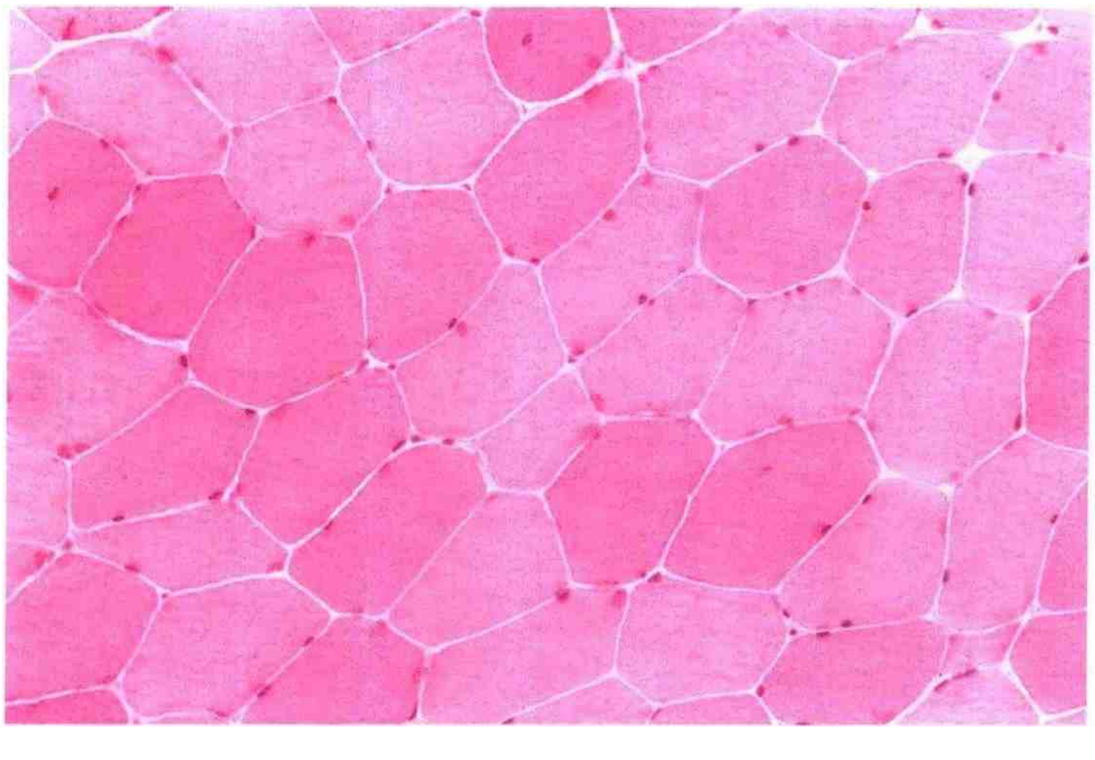


图30-2 横切面正常肌纤维呈五角形，肌核位于肌膜下 HE×200

同，将人体肌纤维分为两种类型。即Ⅰ型肌纤维和Ⅱ型肌纤维（图30-3）。Ⅱ型肌纤维又分为A、B、C三种亚型。正常时，两型肌纤维多为棋盘式镶嵌分布。一般Ⅰ型肌纤维体积较Ⅱ型小，氧化酶如四氮唑还原酶活性较Ⅱ型者高，糖原颗粒含量较Ⅱ型者少，线粒体较Ⅱ型者大且其嵴较密，Ⅰ型肌纤维的收缩速度较Ⅱ型者慢，但抗疲劳程度较Ⅱ型高。这两型纤维可借酶组织化学染色的反应程度不同较易区别开来（表30-1）。靠近肌膜的肌纤

维间有少量结缔组织称肌内膜（endomysium），许多平行排列的肌纤维由结缔组织膜包绕称肌束膜（perimysium），由许多肌束形成的这块肌肉又被结缔组织形成的肌外膜（epimysium）所包绕，在这些结缔组织中有血管和神经分布（参阅第一章第十二节）。

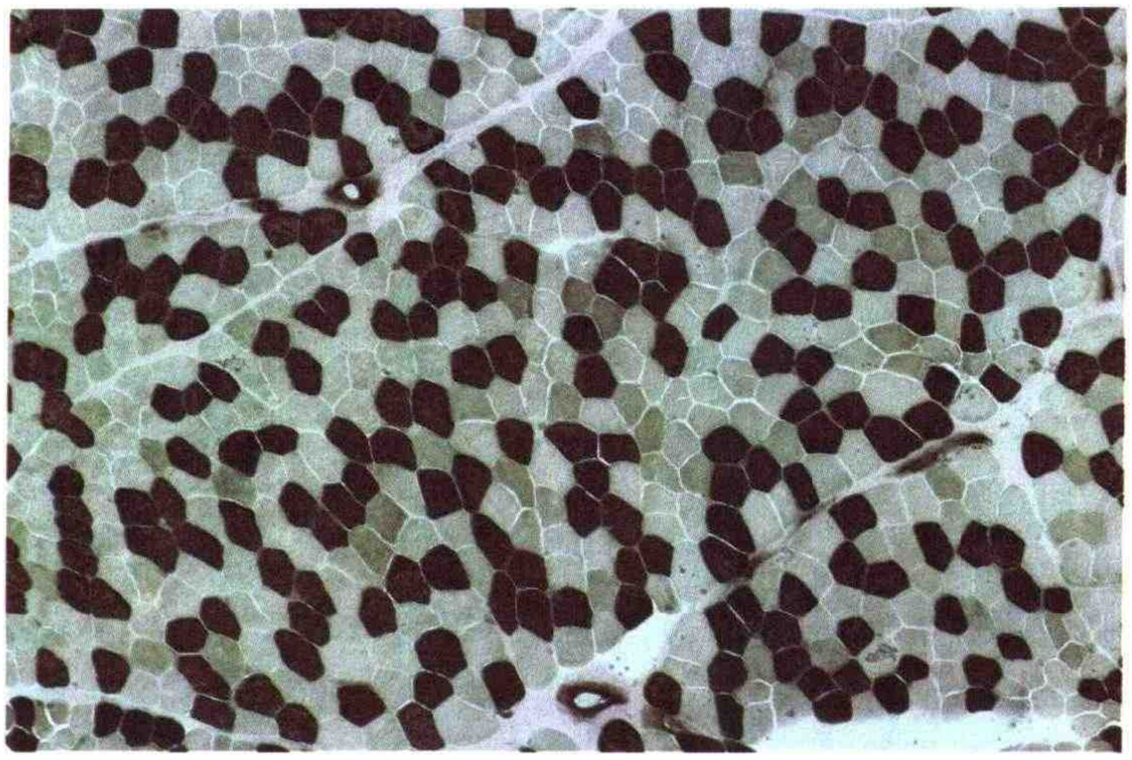


图 30-3 正常两型肌纤维几乎为等量棋盘式镶嵌分布，深染者为Ⅰ型纤维，色淡者为$Ⅱ_B$及$Ⅱ_A$型纤维 ATP酶 pH4.65×100

表 30-1 不同类型肌纤维对染色的反应强度

染色	纤维类型			
	Ⅰ	ⅡA	ⅡB	ⅡC
HE	++	+	+	+
PAS（过碘酸 Schiff）	+	+++	++	++
NADH 脱氢酶	+++	++	+	++
细胞色素 C 氧化酶	+++	+	+	+
ATP 酶 pH9.4	+	+++	+++	+++
pH4.6	+++	0	++	++
pH4.3	+++	0	0	++

注：+：弱阳性　　++：中度阳性　　+++：强阳性

二、基本病理反应

由于肌纤维的长度较其宽度大数十倍甚至数百倍，故骨骼肌病理改变多呈节段性。此外，有些病理反应的形态学变化，除用光镜观察外，尚须电镜观察其超微结构才能发现其确切的病理反应。骨骼肌损害的组织病理变化多无特异性，现将常见于光镜下的病理反应分述如下。

（一）肌纤维坏死和吞噬反应（necrosis and phagocytosis）

肌纤维坏死是一种不可逆的损害，由于肌纤维较长，故其损害多呈节段性，但整个肌

细胞的活力和功能可能基本丧失。坏死的早期在肌纤维的横切面上显示变圆变大，HE 染色胞质呈均质性红染称透明样变（图 30-4），胞质中的多种组化反应相继变弱，糖原也消失较早。ATP 酶活性虽可持续一时期，但肌纤维类型渐难区分。随之而来的是坏死纤维周围被巨噬细胞所包绕，巨噬细胞吞噬坏死肌纤维的现象称吞噬反应。此时肌纤维变小且结构渐不清晰，在纵切面上可显示肌纤维的坏死部分和仍然存活肌纤维之间的过度阶段，最后肌纤维皱缩变小，崩解成碎块或呈絮状称絮状变性。肌纤维坏死和吞噬反应常见于多发性肌炎及皮肌炎和肌营养不良等症（图 30-5）。

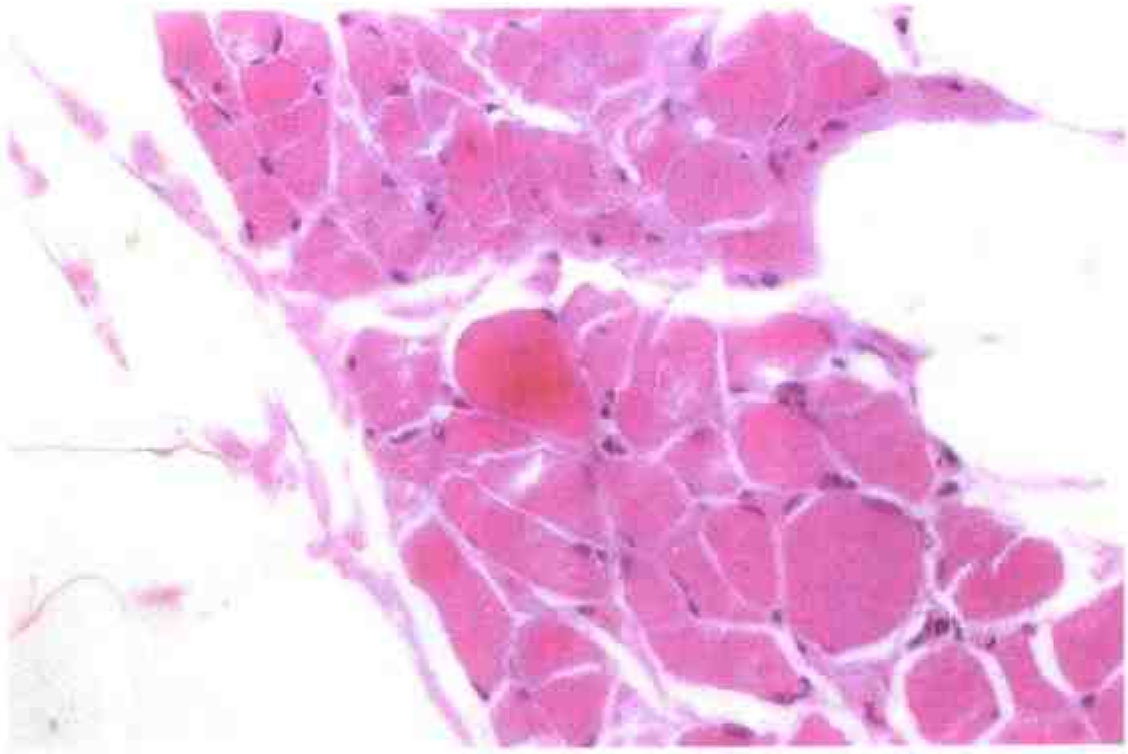


图 30-4 肌纤维坏死早期呈透明样变 HE×200

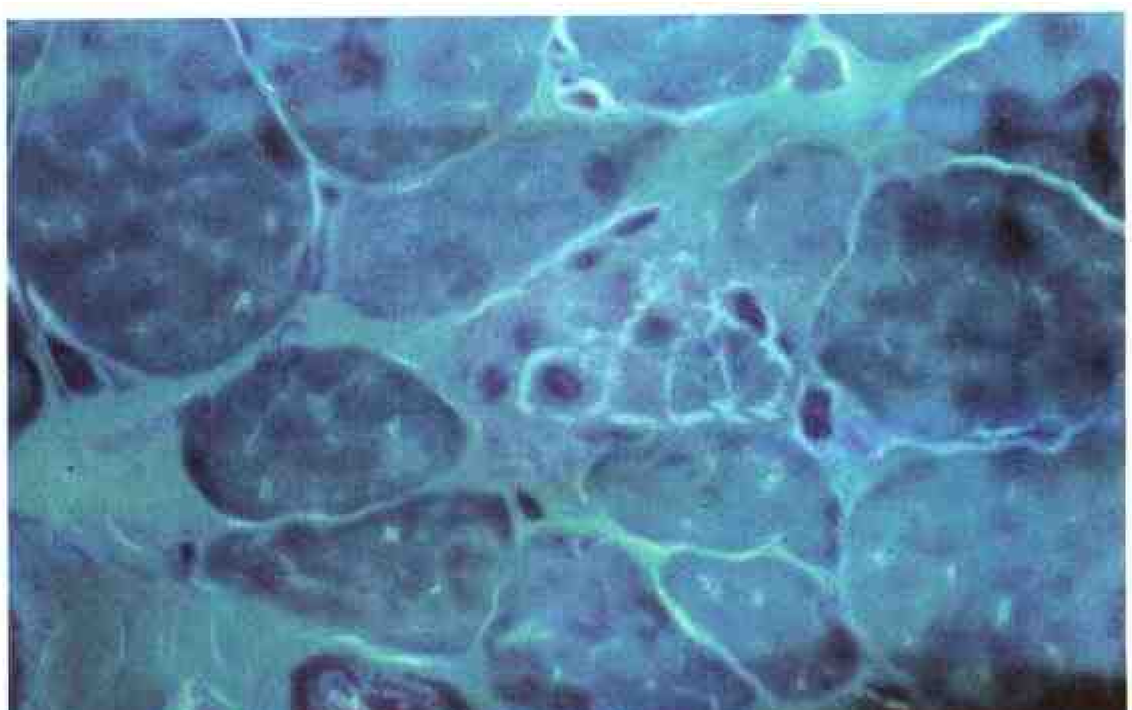


图 30-5 坏死肌纤维呈吞噬反应 Gomori×600

（二）再生（regeneration）

肌纤维再生可视为肌纤维损伤后的重建（reconstitution）。在许多坏死的肌纤维节段内出现再生的成肌细胞（myoblast），后者源于肌膜下尚未分化的卫星细胞（satellite cells），它在正常人肌肉中约占 3.8%，是一种静止的细胞，在冰冻切片上难与肌核相区别，但其具有较致密的染色质，且只有在肌纤维受到损害时才向肌原性单核细胞分化和增殖。成肌细胞的出现可与吞噬反应同时进行。增殖的成肌细胞最终和坏死区域里尚能生存的肌纤维

相互融合，并非直接由肌纤维存活区域向外生长。由于坏死和存活区域的界限不规整，这些再生的成肌细胞和巨噬细胞也难区分，但巨噬细胞具有高度的酸性磷酸酶活性，而成肌细胞无此活性可借以区别。光镜下再生的肌纤维较正常肌纤维小，横切面外形较圆，胞质内含有丰富的嗜碱性核蛋白（ribosome），HE 染色偏碱性。此外，再生的肌纤维具有较强的氧化酶活性，其胞核较大，核仁显著。肌纤维再生常见于多发性肌炎和肌营养不良等症（图 30-6）。

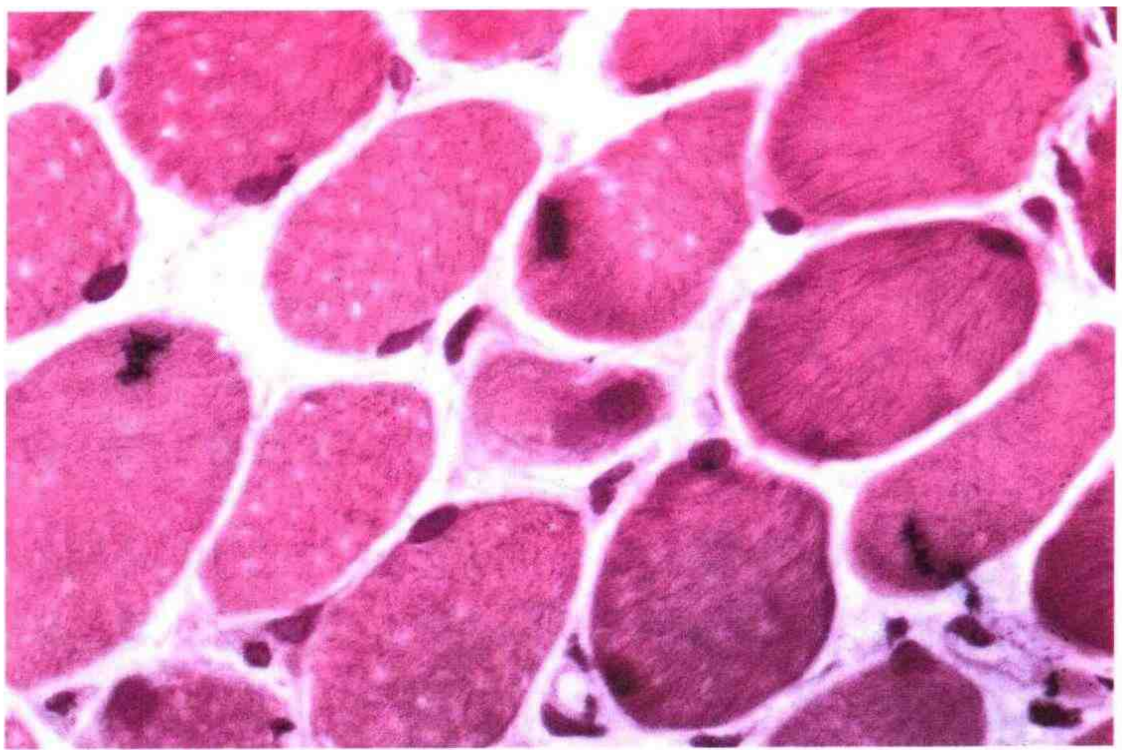


图 30-6 再生的肌纤维体积较小，外形较圆，核较疏松，胞质染色偏碱性 HE×100

（三）肌纤维萎缩（fibers atrophy）

肌纤维萎缩多为失神经支配所致，但也可见于某些遗传性或获得性的慢性肌病。萎缩时肌纤维的直径和长度均变小，肌纤维间隙加宽。萎缩可以是单个肌纤维，也可成群的出现。在横切面上肌纤维变小，皱缩或呈角状，且肌核数量增多。一个肌纤维可有数个肌核而形成核袋（nuclear clump）（图 30-7）。纵切面可见肌核密集或排成核链。

1. 角纤维（angulated fibers） 萎缩变小的肌纤维，在横切面上呈角状或小角状，可单个出现也可成群出现。单个孤立的角纤维多因终末神经变性所致；成群出现多见于失神经支配。失神经可致两型纤维同时萎缩，早期也可只累及Ⅱ型肌纤维。失神经纤维肌浆内的氧化酶染色如 NADH－TR 呈蓝色深染（图 30-8）。

2. Ⅱ型肌纤维萎缩 由于萎缩只见于Ⅱ型肌纤维故又称选择性Ⅱ型肌纤维萎缩。萎缩的Ⅱ型肌纤维直径小，并呈角状，应用 ATP 酶碱性孵育染色尤易发现，同时可见Ⅰ型肌纤维大小仍保持正常（图 30-9）。以往学者认为两型纤维同时失神经后，Ⅱ型纤维首先萎缩而Ⅰ型肌纤维仍保持完好，是由于后者对失神经不敏感所致，但其确切原因至今尚未明确。选择性Ⅱ型肌纤维萎缩多见于系统性疾病，如癌性肌病，系统性血管炎病，类固醇性肌病，究属神经性还是肌源性损害有待进一步阐明。

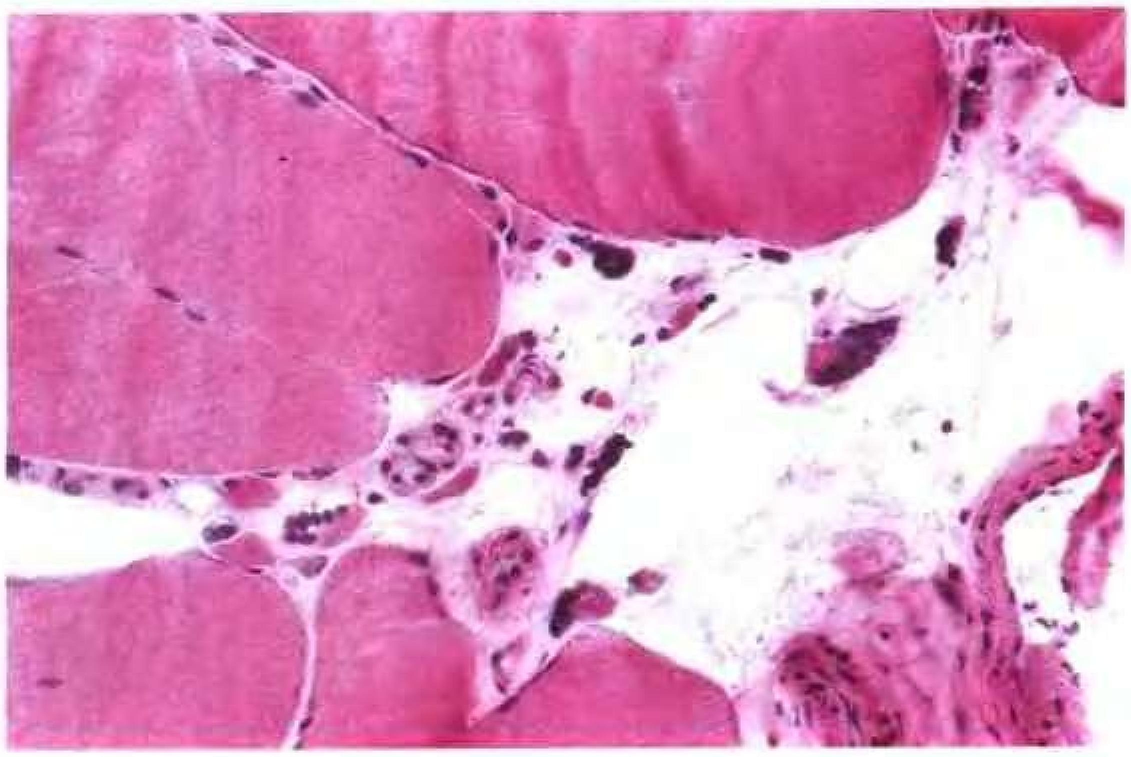


图 30-7 核袋 HE × 240

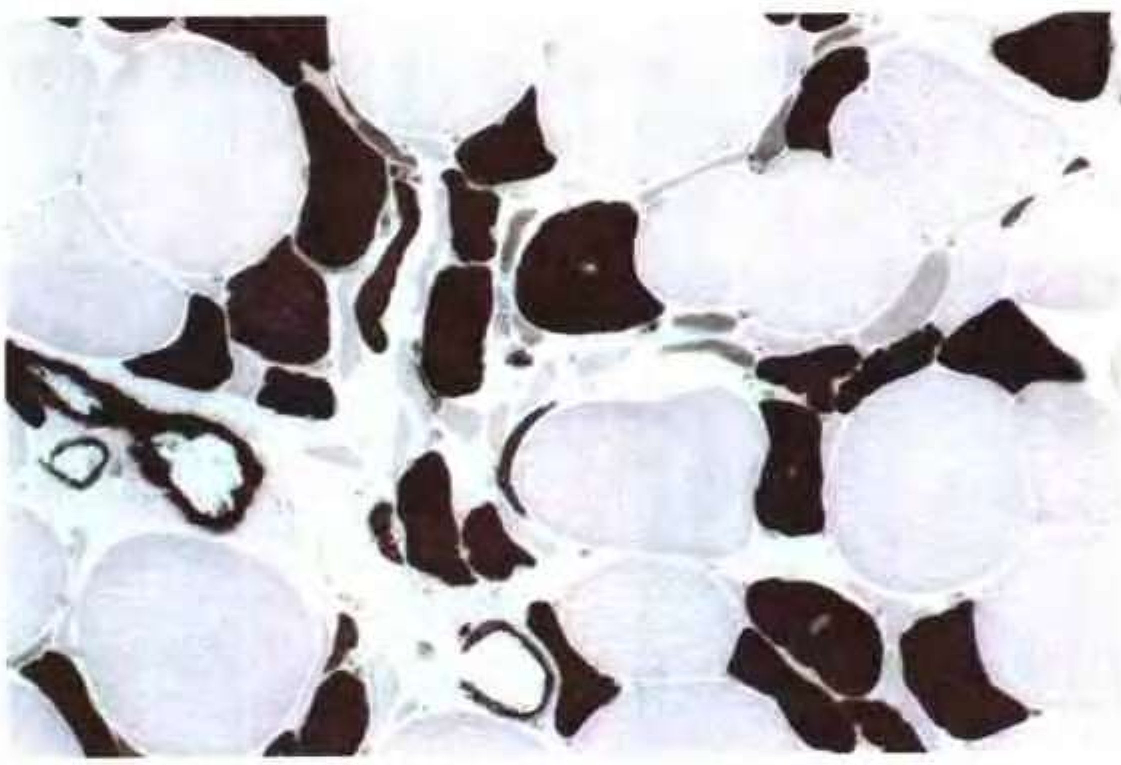


图 30-8 角纤维 ATP 酶 pH4.35 × 150

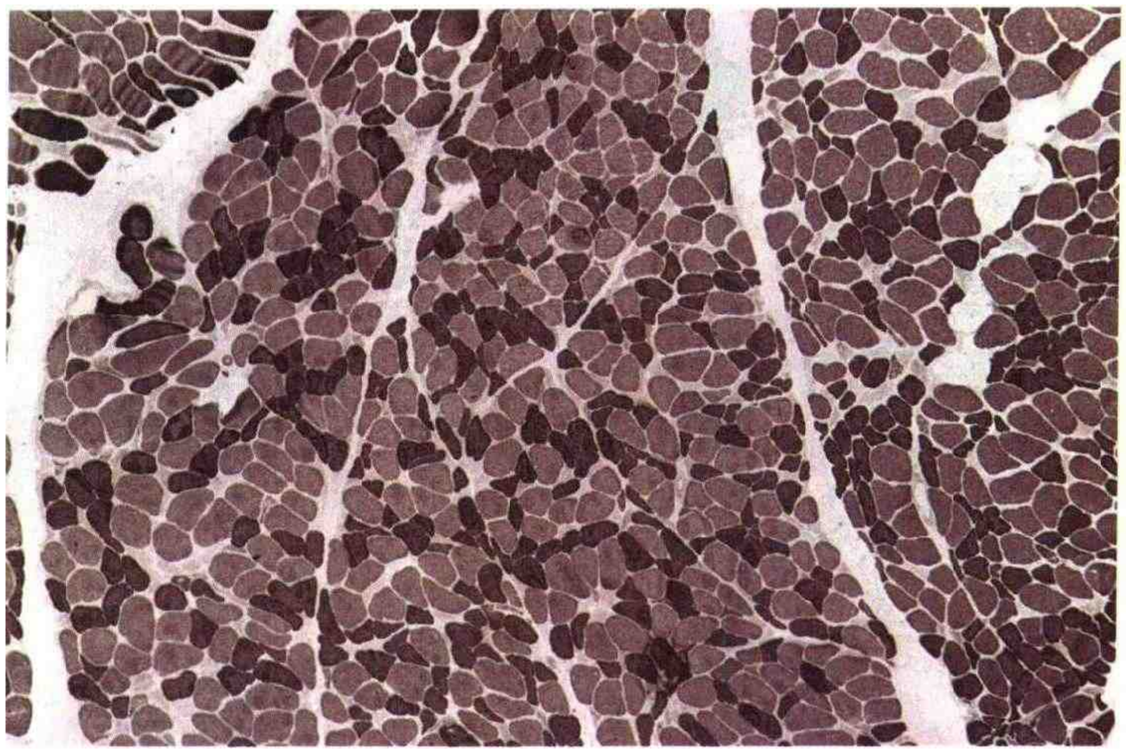


图 30-9 选择性Ⅱ型肌纤维萎缩 ATP 酶 pH10.4×75

3. 束周萎缩（perifascicular atrophy） 萎缩的肌纤维集中在肌束的外周区域，早期呈多边形，最后变小并呈角状，一般两型肌纤维同时受累，胞质中的氧化酶活性加强（NADH 深染）或缺失，肌原纤维明显减少或消失，肌核变大并呈囊泡状。束周萎缩多见于皮肌炎，有学者认为与该区域炎性损害或缺血有关（图 30-10）。

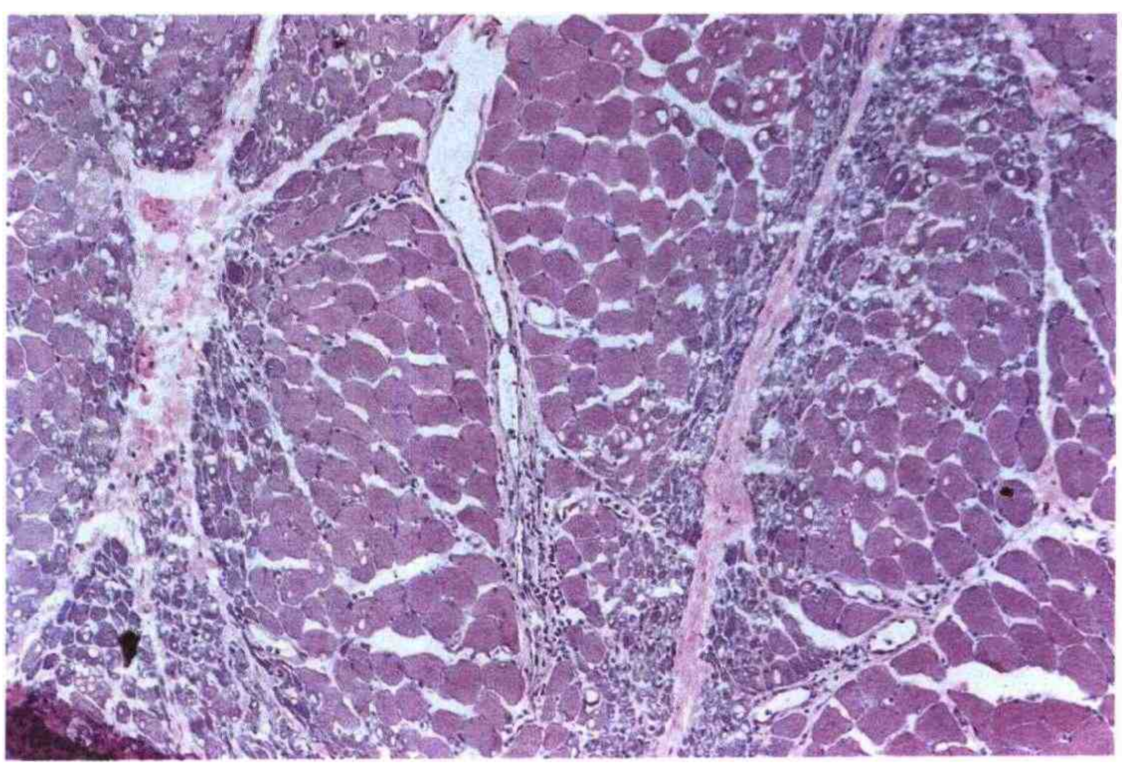


图 30-10 束周萎缩 HE×75

4. 同型肌群化（fiber type grouping） 为同一类型肌纤维成群或整束萎缩，是失神经支配的肌肉得到神经再支配的标志。由于再支配神经源于同一运动单位，故再生的肌纤维其组化类型相同。有学者认为同型肌群化若不伴有肌纤维萎缩，表明失神经后神经再支配的能力较强或已不存在活动性病变；如同型肌群化伴有成群的肌纤维萎缩则表明病变为时已久，另轻度同型肌群化伴以成群大小不一的肌纤维萎缩提示病变尚处于活动期或失神经再支配的能力有限。同型肌群化伴肌纤维萎缩常见于脊髓性肌萎缩和肌萎缩性侧索硬化等症（图 30-11）。

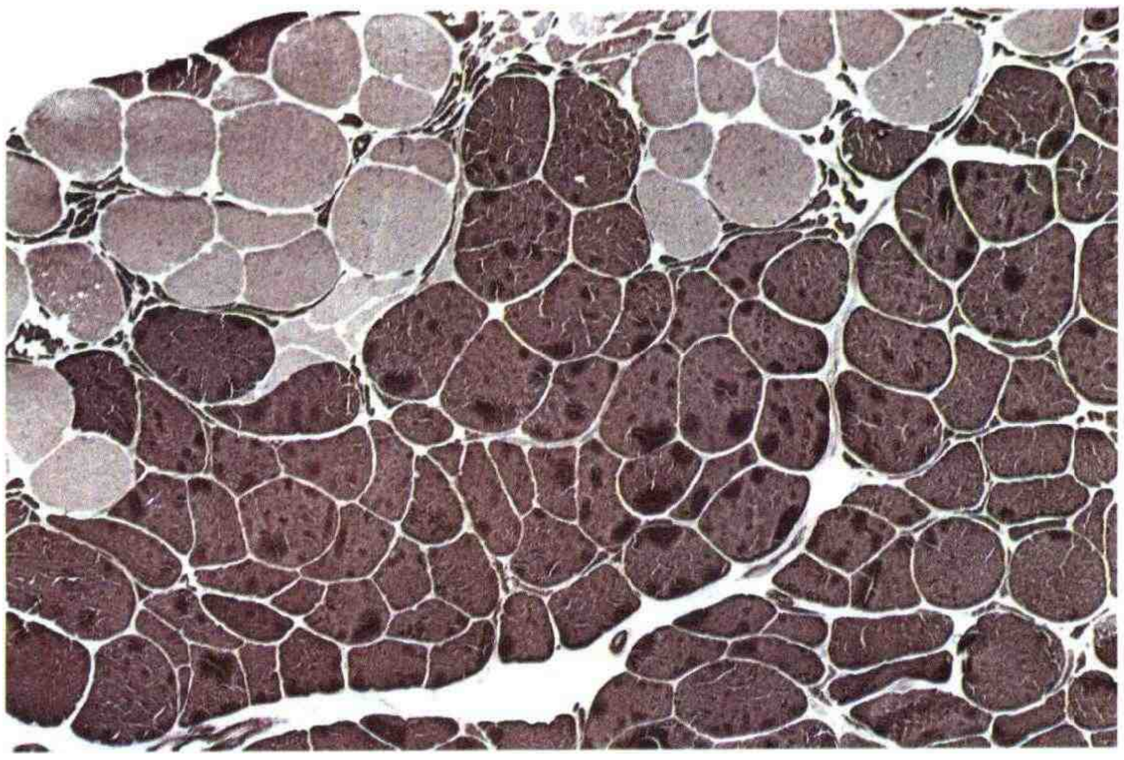


图 30-11 同型肌群化 ATP 酶 pH10.4 × 100

（四）靶纤维（target fibers）

靶纤维系指在肌纤维的中心有一同心圆形改变，用 NADH 染色可见分为 3 层。最中心区域不着色，磷酸化酶及 ATP 酶活性也消失，内无线粒体。中间层酶活性增强而深染，外层基本正常。靶的形成并不贯穿整个肌纤维。所谓靶样纤维（targetoid fibers）是指中间层和外层不易区分的纤维。靶纤维和靶样纤维可同时存在，病损区域尚存在肌原纤维。靶纤维主要见于失神经再支配的肌纤维，但也可见于皮肌炎，Lambert – Eaton 肌无力综合征等症（图 30-12）。

（五）虫蚀状纤维（mouth – eaten fibers）

NADH – TR 染色可见肌纤维氧化酶活性呈斑片状缺失，且位于肌浆的外周如虫咬状。酶缺失范围较小，形状不规则。酶缺失区域线粒体缺乏，肌原纤维紊乱。虫蚀状纤维常见于神经元疾病及肢带型肌营养不良等症（图 30-13）。

（六）小圆纤维（small round fiber）

肌纤维在横切面呈小圆形或多边形，多系肌纤维发育不良所致如见于婴儿型脊肌萎缩（Werdnig – Hoffmann 病）和少年型脊肌萎缩（Kugelberg – Welander 病），此时主要累及Ⅰ型纤维，也可整个肌束受累。小圆纤维也可能是未成熟的再生肌纤维，只是尚未达到正常大小，可见于肌营养不良和多发性肌炎的患者。先天性肌病如杆状体肌病（nemaline myopathy），除肌纤维变小外，肌膜下有大量杆状颗粒沉着及核内移等改变，小圆纤维如见于慢

性甲状腺中毒性肌病则可能属于萎缩性改变且常散在累及两型肌纤维（图 30-14）。

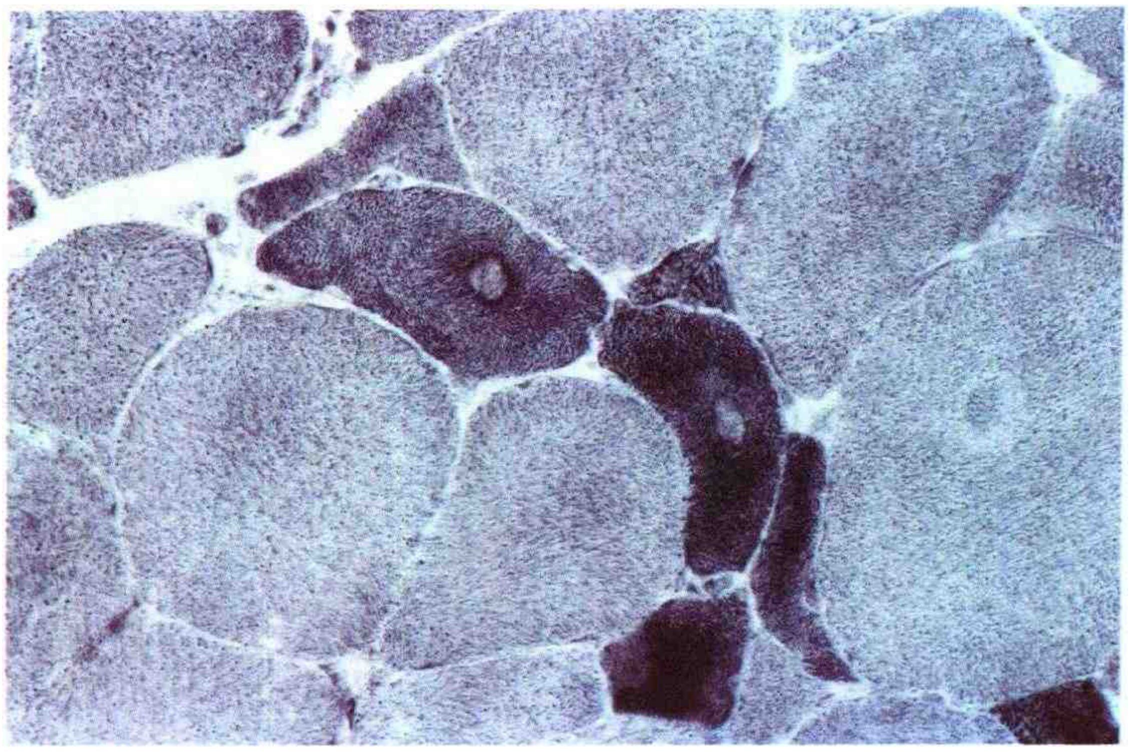


图 30-12 靶纤维 NADH × 300

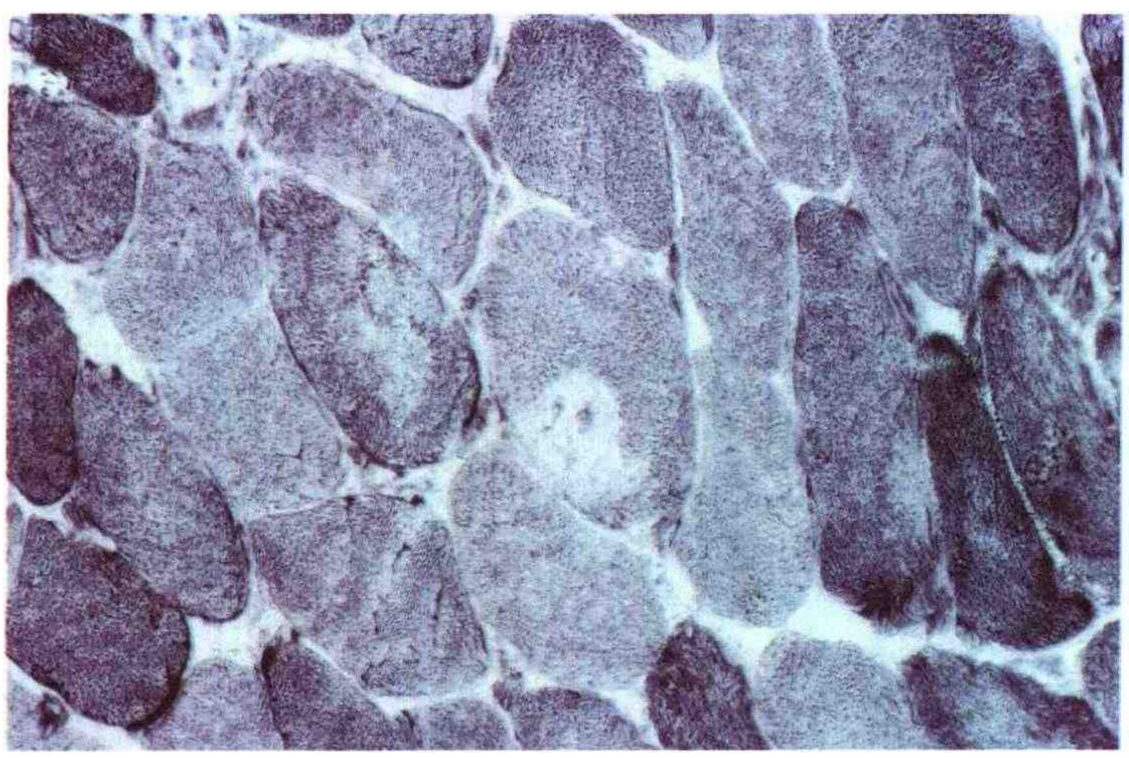


图 30-13 虫蚀状纤维 NADH × 300

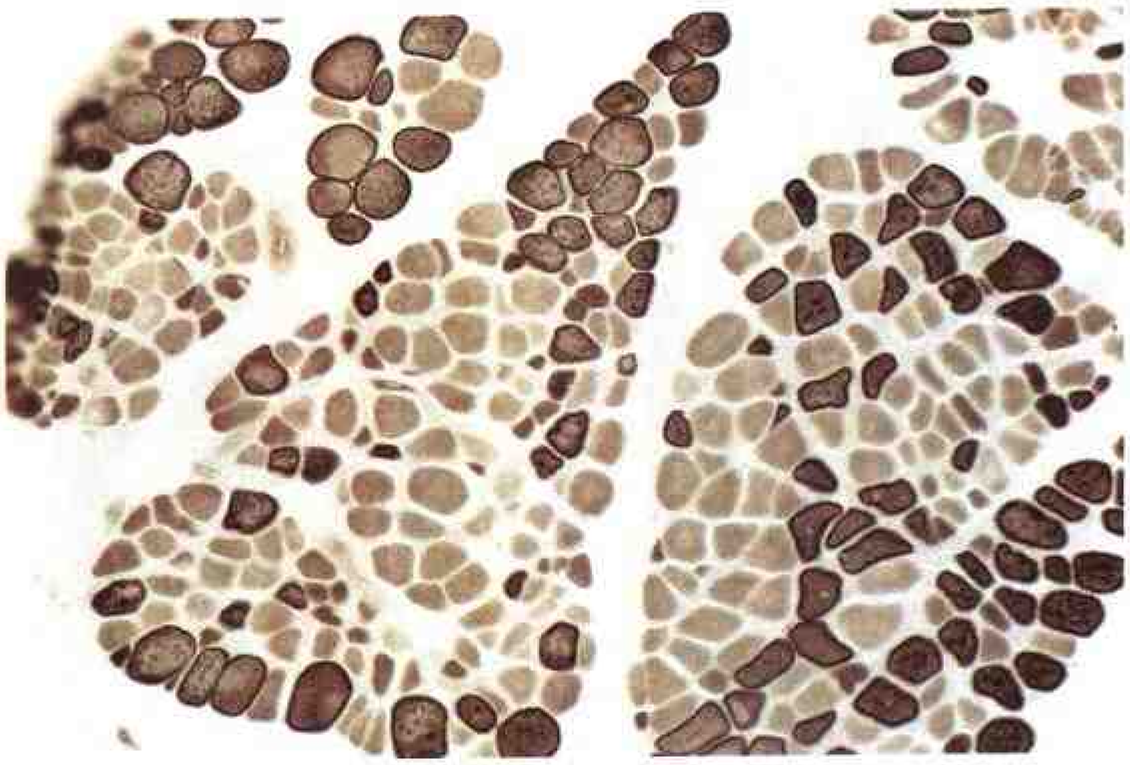


图 30-14 小圆纤维 ATP 酶 pH10.4×75

(七) 肌纤维肥大 (hypertrophy)

肌纤维肥大在横切面上其直径显著增加，可达 100μm 以上，同时变圆。主要为肌原纤维数量增多，此外，糖原及肌浆网的数量和大小也可增加。肌纤维可能由于长期过度使用（overdrive）而肥大，但在人类病理情况下，多属"代偿性肥大"。部分性失神经损害如脊髓性肌萎缩常导致Ⅱ型纤维肥大，肢带型肌营养不良症在坏死不甚严重的区域，可见较多的肥大肌纤维。Duchenne 型肌营养不良症常见的腓肠肌体积增大是纤维间质脂肪组织增多所致属假性肌肥大（图 30-15）。

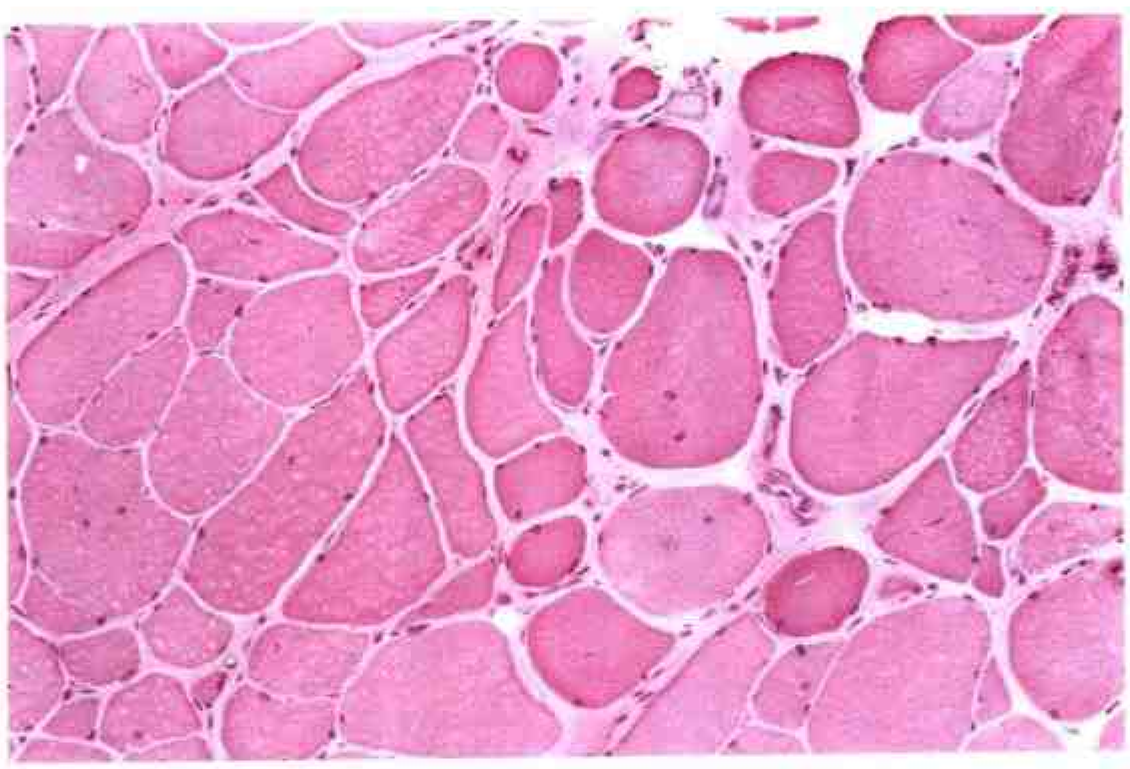


图 30-15 肌纤维肥大 HE×150

(八) 纤维劈裂 (fiber splitting)

在肌纤维的横切面上，从外周向内伸入一个裂沟，连续切片可发现最终分离成两条肌纤维，裂沟内含有胶原结缔组织，甚至毛细血管，此称纤维劈裂。可见于慢性失神经支配和肢带型肌营养不良症。纤维劈裂可能是失神经性神经再支配或肥大的肌纤维在内部的压力下进行分裂所致，也有认为是肌纤维再生的表现（图30-16）。

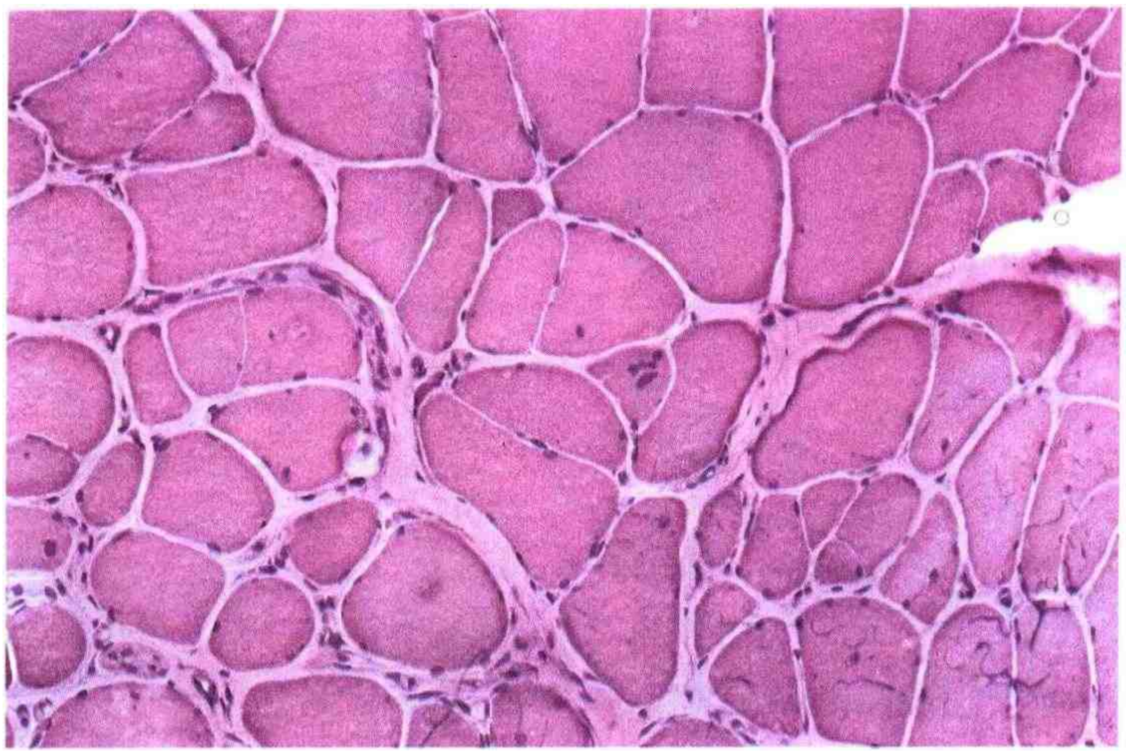


图30-16 纤维劈裂 HE×150

（九）核内移（central migration of subsarcolemmal nuclei）

正常成熟的肌纤维，肌核位于纤维的肌膜下，若移至肌纤维的中央称核内移则属异常。在强直性肌营养不良症核内移特别突出，在肌营养不良症也可发现。在先天性肌病如中央核肌病（centronuclear myopathy）及杆状体肌病均常见及（图30-17，18）。

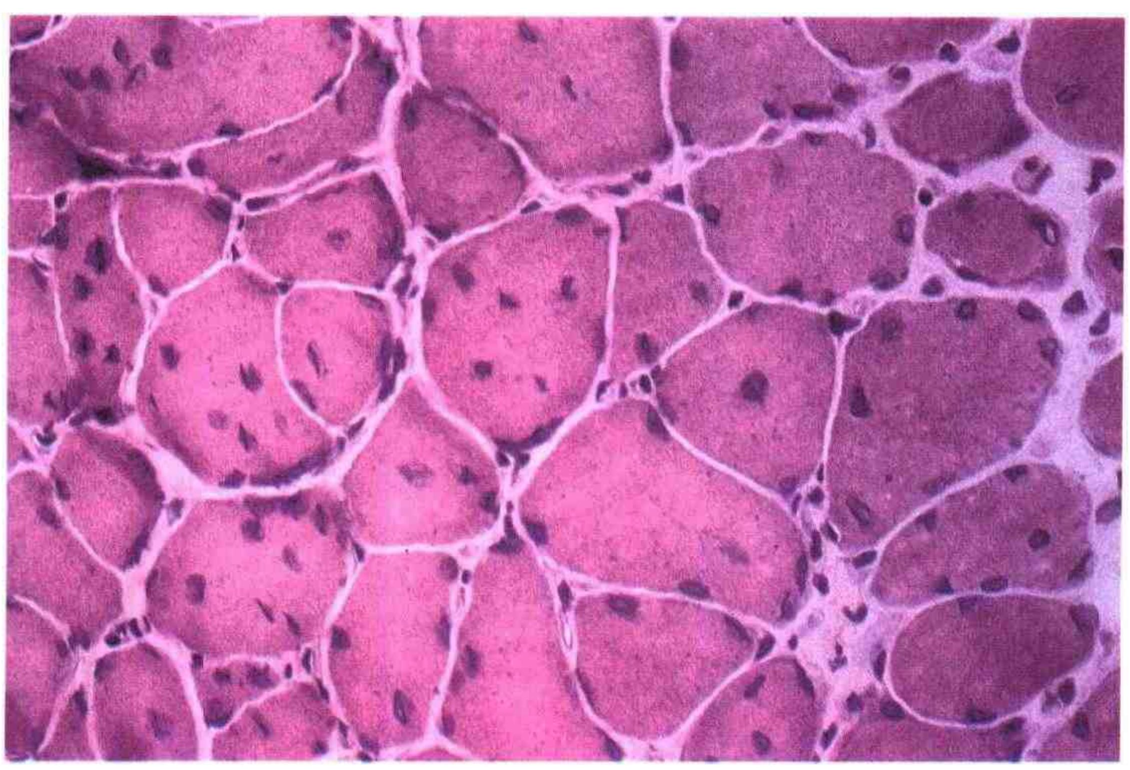


图30-17 核内移 HE×300

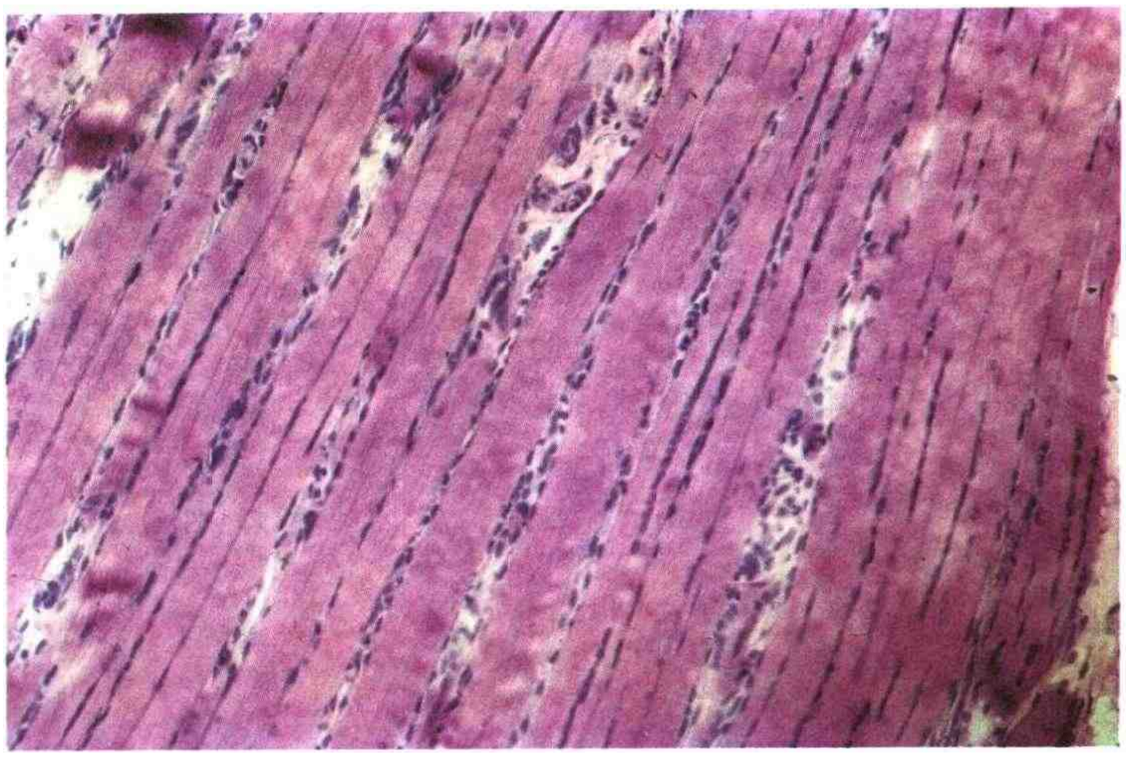


图 30-18 大量肌纤维核内移，纵切面呈链状称核链 HE×75

（十）肌浆块（sarcoplasmic masses）

肌浆块在冰冻切片上位于肌纤维的边周，呈均质性块状围绕着染色较深的正常肌原纤维。肌浆块色淡几乎不含肌原纤维，但组化染色显示氧化酶及糖原分解酶（磷酸化酶）活性增加，而 ATP 酶活性缺乏。电镜下肌浆块内充满正常肌浆成分如肌浆管结构，溶酶体及小束的肌丝。肌浆块最常见于强直性肌营养不良症，也可见于肢带型肌营养不良症和甲状腺功能低下所致的肌病（图 30-19）。

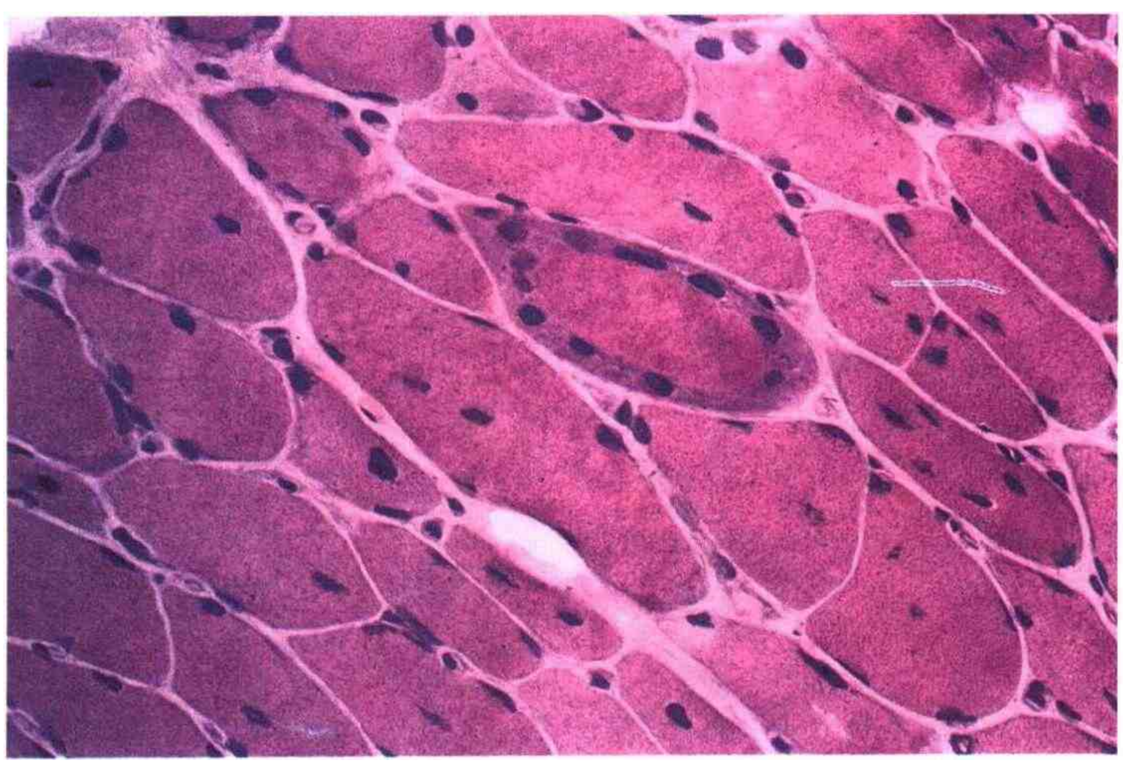


图 30-19 肌浆块，位于中央的肌纤维被均质性块状物围绕 HE×300

（十一）沉积（storage）

肌纤维内的异常沉积物多为代谢过程中间产物的集聚。如因肉碱缺乏，不能将肌肉脂

肪酸代谢中的脂酰辅酶 A 载入线粒体基质内进行 β－氧化，致使大量脂质颗粒沉积于肌浆引起脂质沉积性肌病。又如肌浆内缺乏肌磷酸化酶，难使肌内糖原分解，导致大量糖原堆聚在肌浆中引起糖原累积性肌病。这些异常的沉积物均可用特殊的组化染色方法（图 30-20）显示出来，而在 HE 染色的横切面上沉积物多数呈大小不一的空泡改变。

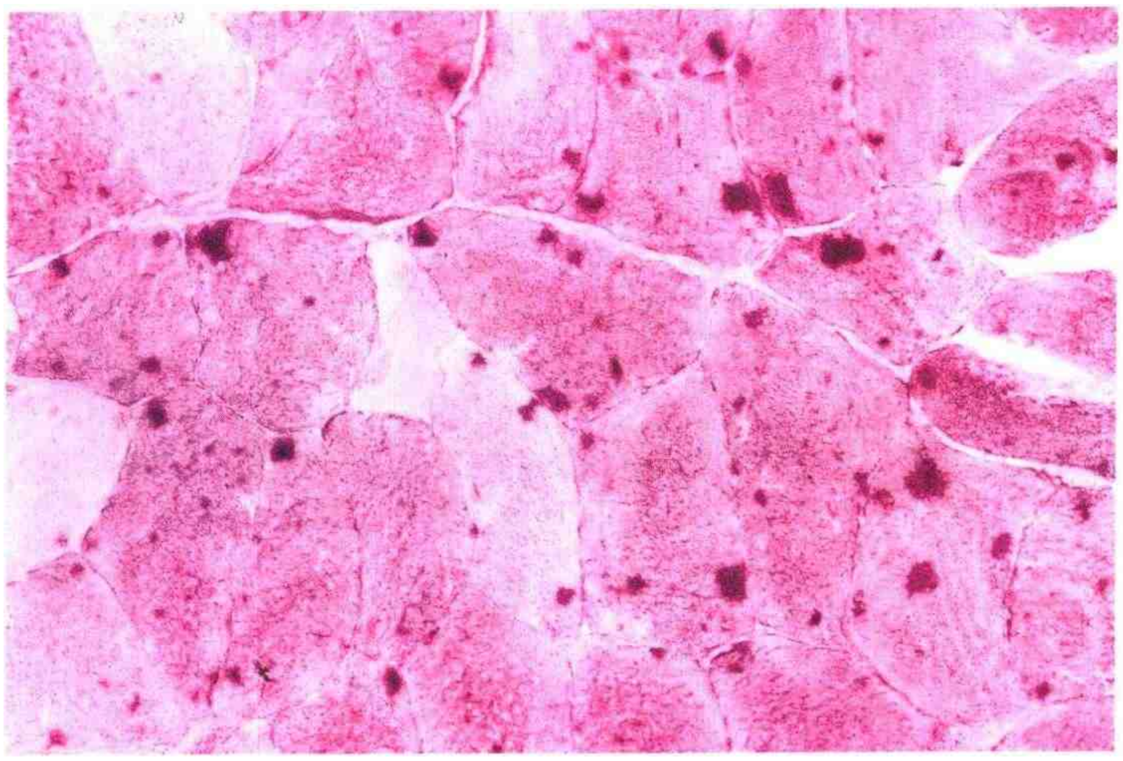


图 30-20 大量糖原呈块状沉积在肌浆中 PAS×200

（十二）肌纤维空泡变（vacuolation）

肌纤维内的肌浆中出现空泡可以是自噬性空泡（autophagic vacuoles），该空泡有膜，内含肌浆降解的产物，且有酸性磷酸化酶活性，其膜的形成，部分由横管衍化而来，有些则来自 Golgi 器质膜。自噬性空泡可见于多发性肌炎、肌营养不良症、强直性肌营养不良症、包涵体肌炎、氯喹中毒性肌病等（图 30-21）。镶边空泡（rimmed vacuoles），此种空泡形

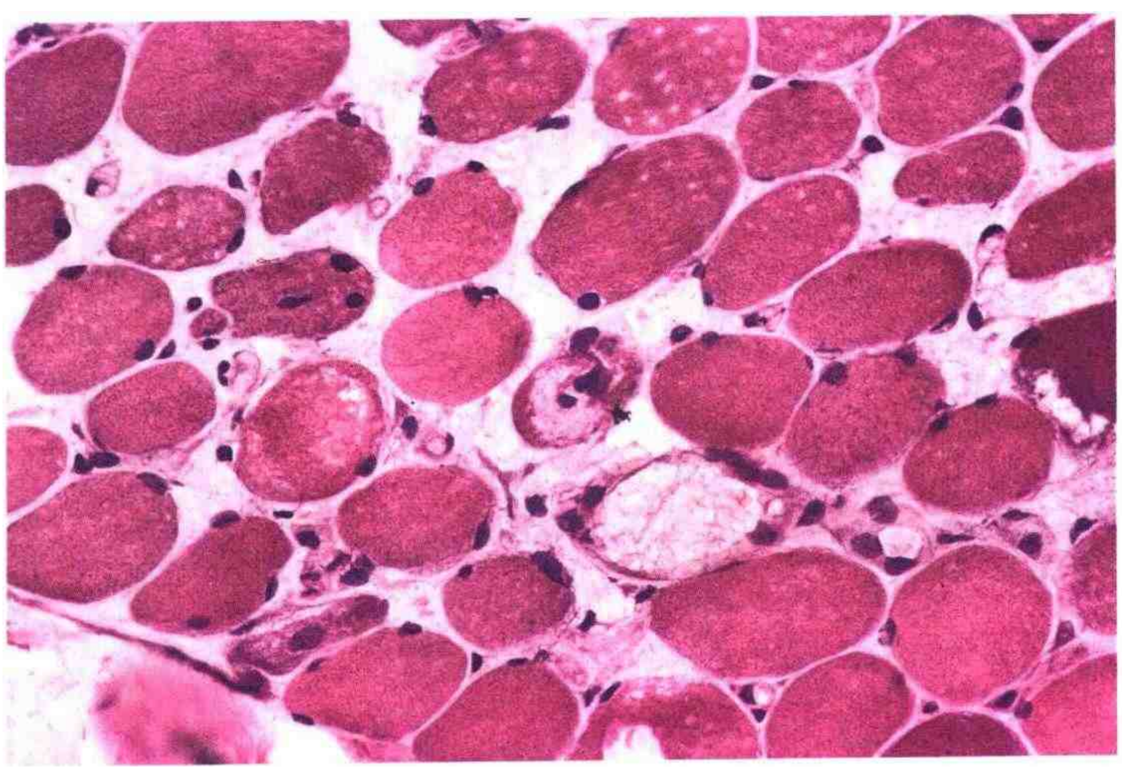


图 30-21 肌纤维空泡变性 HE×300

状、大小、数目不一，空泡的边缘有嗜碱性颗粒，HE呈蓝色，Gomori三染色呈红色。电镜下可见空泡内充满大量层状膜性物质，形成髓样结构（myeloid），此外还可见一些糖原、无结构的颗粒及纤维性物质。镶边空泡多见于包涵体肌炎及远端型肌病。空泡性肌病（vacuolar myopathy）可见于各型周期性麻痹。其肌纤维横切面上空泡多位于中央，空泡直径从小于10μm可大至几乎占据整个肌纤维。一般只有1个，也可数个。内含颗粒样物质，高倍光镜可见空泡内呈分隔状。但仍具有酸性磷酸酶及NADH活性，另含有糖原及钙质沉积。

（十三）钙化（calcification）

钙质在肌纤维或在肌间质内沉积可借Von－Kossa等染色方法显示出来。钙离子在肌间质中的浓度为10^{-3}M，而在肌纤维内仅为10^{-6}M，钙离子进入肌纤维可加剧其损害。骨化性肌炎（myositis ossificans）为大量钙质沉积在肌纤维及肌纤维间的疾病。钙质呈点状沉积，可见于皮肌炎及肌营养不良症的坏死肌纤维。酒精中毒性肌病所致坏死的肌纤维内，偶见较大的钙质沉积。

（李大年）

第三节　进行性肌营养不良症

进行性肌营养不良症（progressive muscular dystrophy）是一组原发于肌肉组织的遗传性疾病，其共同表现为缓慢进行的肌肉萎缩、肌无力及不同程度的运动障碍。本病可由多种遗传方式引起，其临床表现各具有不同的特点，因而形成许多类型。本节仅就其中较主要的类型进行概要介绍。

一、病因和发病机制

本病的发病机制研究已为世人所瞩目。数十年来，相继提出的有血管性、神经性、肌纤维再生错乱和细胞膜缺陷等学说，但大量的研究证据表明细胞膜缺陷在本病发生有重要地位。随着分子生物学研究的深入开展，本病的病因和发病机制有了进一步阐明。对其不同类型、不同亚型的分子机制也有了新的认识。其中以Duchenne型和Becker型肌营养不良（DMD、BMD）的研究最为深入。DMD为X连锁隐性遗传病，致病基因已定位于X染色体短臂2区1带2～3亚带（Xp21.2～21.3），其基因的cDNA已经被克隆，全长为14kb，有60～65个外显子，基因表达产物为抗肌萎缩蛋白（dystrophin，Dys）。当基因出现大片段缺失、重复或其他形式变异如点突变时，导致Dys缺如或结构功能异常是DMD致病的根本原因。BMD基因与DMD处于同一区域，互为等位基因。Dys位于肌纤维膜的内层，是一种细胞骨架蛋白，有稳定肌纤维膜的作用。在DMD患者中，由于肌纤维缺乏Dys，肌膜结构的完整性受到破坏，大量富含钙离子的细胞外成分流入肌细胞内，最终导致肌纤维变性、坏死而发病。Emery－Dreifuss肌营养不良的致病基因定位于Xq28，其编码蛋白为emerin。近年来发现肢带型肌营养不良（LGMD）的发生与附着于肌纤维膜上的抗肌萎缩蛋白—糖蛋白复合物（dystrophin－glycoprotein complex，DGC）的遗传缺陷有关。DGC在维持肌纤维膜的稳定和防止膜损伤和坏死起着十分重要的作用（图30-22）。面肩肱型肌营养不良（FSHD）为成年人最常见的常染体显性遗传肌病。其基因定位在4q35，基因尚未克隆，

编码蛋白尚未分离，但已证明FSHD与4号染色体长臂末端3.3kb串联重复序列拷贝数的缺失有关。其他如远端型肌营养不良不同亚型的分子机制也有新的认识。

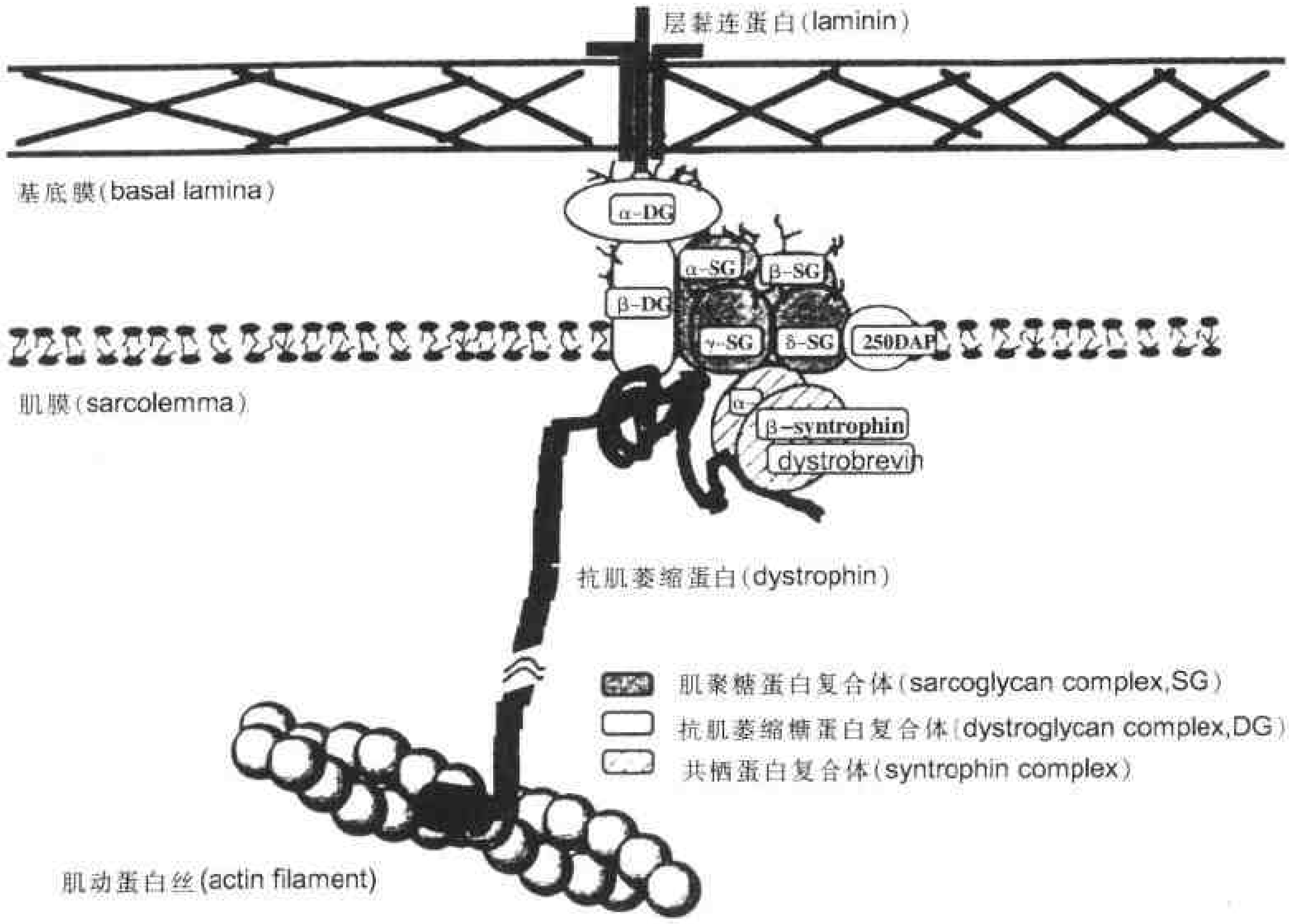


图30-22 抗肌萎缩蛋白和抗肌萎缩相关蛋白的分子结构图

二、病　　理

本病早期病理变化仅见肌纤维大小不等，内核增多。病变进展期表现肌纤维结构紊乱，大小悬殊明显，在同一肌束中萎缩纤维、撕裂纤维及肥大纤维呈不规则的混杂分布。其基本病理变化尚包括肌纤维变性、坏死、再生、吞噬细胞浸润，高收缩纤维（hypercontract fiber）或均质样（或玻璃样）变性纤维（hyaline fiber）多见（图30-23），间质内结缔组织及脂肪组织增生。以上病变以DMD最重，其他类型变化较轻。此外，心肌也有类似改变。肌肉组化染色显示Ⅰ、Ⅱ两型纤维均有受累，无同型肌群化现象，其中DMD常表现ⅡA纤维缺失，ⅡC纤维明显增加，后者提示再生过程的活跃。这固然是一种对坏死纤维代偿性修复的反应，但再生能力及其速度远不及坏死的发展，故其病情仍呈进行性加重。电镜观察可见肌质膜断裂、缺陷或完全消失。冰冻蚀刻电镜扫描发现肌纤维膜蛋白颗粒数目明显减少，此在红细胞膜内也有类似变化。应用dystrophin单克隆抗体对DMD和BMD患者的肌肉标本进行免疫组化染色可见肌浆膜dystrophin部分或完全缺失(图30-24)。

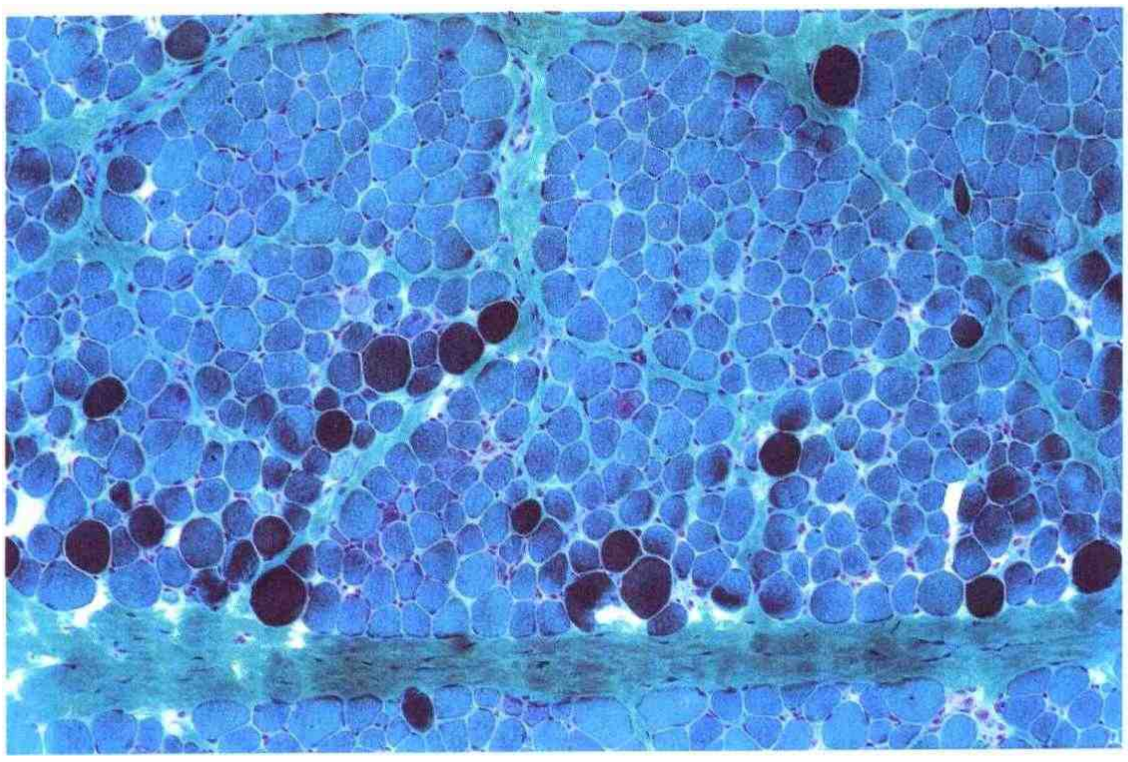


图 30-23 高收缩纤维深染，直径增大，形态变圆 MGT×99

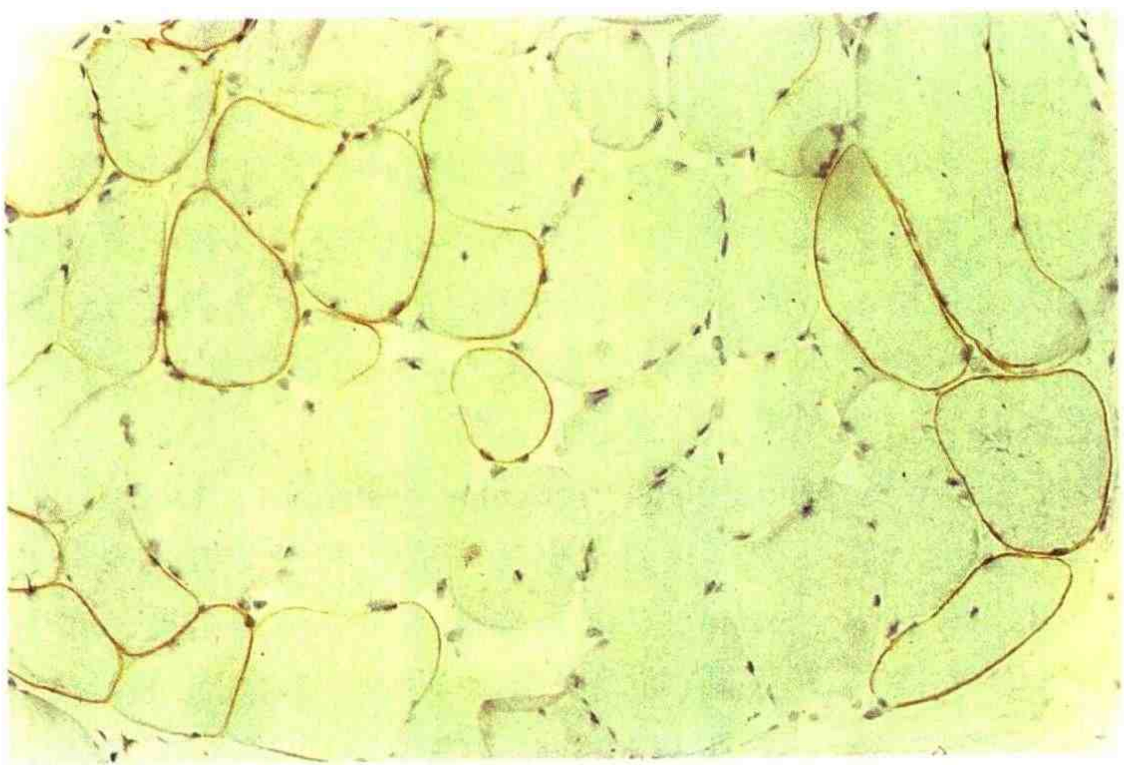


图 30-24 DMD患者部分肌纤维 dystrophin 缺失
dystrophin 免疫组织化学染色×150

三、临床表现

（一）假肥大型肌营养不良（pseudohypertrophic muscular dystrophy）

1.DMD（Duchenne muscular dystrophy）是肌营养不良中发病率最高、病情最为严重的一型，常早年致残并导致死亡，故称为"严重型"。几乎所有患者均为男孩，女孩患病极为罕见。多在3岁之后发病，可见患儿动作笨拙，跑、跳等均不及同龄小孩。随后逐渐出现步行易跌倒，登梯、蹲下后起立均感困难。平地走路时足跟不能着地，腹部前凸，行走时骨盆向两侧上下摆动，表现特殊的鸭步步态。患儿从仰卧起立时，由于腹肌和髂腰肌无力，必须翻转为俯卧，再以双手支持地面和下肢缓慢站起，此称之为 Gowers 征。肩胛带

肌肉往往同时受累，以致穿衣、举臂等动作均感困难。由于肩胛带松弛和前锯肌无力，形成“游离肩”与“翼状肩”。上述无力的肌肉明显萎缩，并呈进行性加重。随着病情发展，行动更趋困难，12~13岁多不能行走，被迫卧床。绝大部分患儿伴有假性肥大，以腓肠肌最明显，舌肌、咀嚼肌、三角肌、股四头肌等也有肥大改变。腱反射消失，感觉正常。部分患儿智能低下。心肌受累较为多见。晚期完全丧失活动能力，以致并发痉挛、挛缩、褥疮、肺炎、心力衰竭等而终止生命。整个疾病过程极少超过20年。

2.BMD（Beker muscular dystrophy）与DMD相似，区别要点主要在于病程长，发展相对缓慢，有一段正常的生活期，故称之为“良性型”。本型一般在5~20岁发病，大约在出现症状后20余年才不能行走。智力多数正常，心肌受累相对较少。

（二）Emery－Dreifuss肌营养不良

是一种少见的良性X连锁隐性遗传病。多于2~10岁发病，初期常表现上肢近端及肩胛带肌无力，数年后逐渐累及骨盆带及下肢远端肌群，一般以胫骨前肌和腓骨肌无力和萎缩最为明显。少数可伴有面肌轻度无力。本型常在早期出现颈、肘、膝、踝关节挛缩，几乎所有病人均伴有不同程度的心脏损害，可由心脏传导阻滞而突然致死。

（三）面肩肱型肌营养不良（facioscapulohumeral muscular dystrophy，FSHD）

为常染色体显性遗传病。男女均可罹患。发病年龄差异很大，一般为5~20岁。病变主要侵犯面肌、肩胛带及上臂肌群。面肌受累时表现面部表情淡漠，闭眼、示齿力弱，不能蹙眉、皱额、鼓气、吹哨等。由于常合并口轮匝肌的假性肥大，以致上下嘴唇增厚而微噘。同时病变会延及双侧肩胛带及臂肌群，常为不对称性，以致患者双臂不能上举，外展不能过头，出现梳头、洗脸、穿衣等困难。由于肩胛带肌无力萎缩，表现明显的翼状肩，有的表现游离肩或“衣架样肩胛”。可见三角肌、腓肠肌假性肥大。心肌受累罕见。晚期才累及骨盆带肌群。病情进展缓慢，一般预后较好。

（四）肢带型肌营养不良（limb girdle muscular dystrophy，LGMD）

以往由于对该类病变认识甚少，只是根据临床症状和遗传方式来分型的。随着分子生物学研究的深入，Bushby和Beckmann（1995）根据基因分析的结果，对LGMD提出一个全新的分型命名。他们按遗传方式将LGMD分为两型：LGMD1代表常染色显性遗传，LGMD2代表常染色体隐性遗传；并在LGMD1或LGMD2后加字母表示不同的致病基因所导致的相应亚型。截止目前，LGMD1分为LGMD1A、1B和1C3种类型；LGMD2则分LGMD2A、2B、2C、2D、2E、2F、2G和2H8种类型。在LGMD中，90%以上为LGMD2。现将其中较常见的类型简述如下：

1.LGMD1A型 基因定位于5q22.3－q31.3，其编码蛋白为myotilin。多在青壮年期间发病。初期表现为四肢近端无力，逐渐累及肢体远端，后期见有踝关节挛缩。病情进展缓慢，最终失去行走能力。血清CPK水平升高，EMG呈肌源性损害。

2.LGMD2A 基因定位于15q15.1－q21.1，其编码蛋白为calpain－3。临床严重程度不一，大部分表现较轻。发病年龄4~15岁。主要表现为双下肢近端无力，呈对称性，后累及肩胛带肌群。多于30岁左右丧失行走能力。有些患者可有腓肠肌假性肥大，但程度较轻。后期可有小腿肌挛缩，脊柱强直。血清CPK水平明显升高。

3.LGMD2C（重型儿童常染色体隐性遗传性肌营养不良，SCARMD） 基因定位于13q12，编码蛋白为r－sarcoglycan。病情严重，部分病例有类似DMD的病程，其他多介于

DMD和BMD之间。发病年龄为3～12岁，首先侵犯骨盆带肌，以后波及胸部、颈部肌，尚伴有心肌受累，一般不影响智力。多有腓肠肌假性肥大。常于10～13岁丧失行走能力，30～40岁出现呼吸衰竭。血清CPK水平明显升高。

（五）眼咽型肌营养不良（oculopharyngeal muscular dystrophy）

属常染色体显性遗传性肌病。多在40岁左右起病，首先出现对称性眼外肌无力或/和眼睑下垂，后逐渐表现吞咽、构音困难，进展十分缓慢。少数患者以吞咽障碍作为首发症状，尚有些患者伴有轻度的面肌、咬肌、颞肌以及肢带肌等的无力和萎缩。

（六）远端型肌营养不良（distal muscular dystrophy）

目前已将该型肌营养不良至少为分四个亚型，即常染色体显性遗传Ⅰ型、Ⅱ型及常染色体隐性遗传Ⅰ型、Ⅱ型。前者多出现在欧洲，而日本报道的病例多为常染色体隐性遗传Ⅰ型和Ⅱ型。该类肌病的共同特点是：肌无力主要表现在四肢的远端，以伸肌的无力和萎缩最明显；无感觉障碍及自主神经损害的表现；肌电图为肌源性损害。其中有些类型的病理学检查与遗传性包涵体肌病相似（见本章第十二节远端型肌病）。

（七）强直性肌营养不良（myotonic dystrophy）

又称营养不良性肌强直（dystrophia myotonica）。临床分为成人型、先天型和轻症型3种类型。发病年龄和疾病的严重程度有关，发病越早，临床症状越重。头面诸肌、颈肌和四肢远端肌肉受累较重，表现为双睑下垂，咬肌和颞肌萎缩形成特有的“斧型脸”；胸锁乳突肌萎缩无力致使颈部弯曲、过度前倾，形成“天鹅颈”。早期即可有胫骨前肌无力、萎缩和足下垂。咽喉肌受累可导致鼻音、语音单调、声音低钝。食道上部骨骼肌受累可引起食道扩张。随病情进展，近端肌群和骨骼肌也受累，腱反射低下或消失。肌强直表现为轻轻扣击或电刺激后，肌肉出现自发性长时间收缩，大鱼际肌、舌肌和眼轮匝肌容易诱发。强直症状可先于肌肉无力多年出现，有些患者早期可能被误诊为先天性肌强直。先天型和婴儿期发病的强直型肌营养不良，早期较长的一段时间内可无肌强直症状，有些甚至在20～30岁以后才出现。本病多在15～20岁丧失行走能力，多数患者不能存活到正常寿命。

强直型肌营养不良为多系统损害疾病，除肌萎缩、肌无力和肌强直外，还有内分泌系统损害如阳痿、脱发、睾丸萎缩、乳房肿大和卵巢功能下降；心脏损害如心律失常、房室传导阻滞；神经精神损害如精神发育迟滞、遗忘、多疑；眼部损害如晶体浑浊和白内障（见于90%的患者）。有些患者还可以伴有运动感觉性周围神经病。

本病为常染色体隐性遗传，致病基因定位于19q13.3，编码蛋白为强直性肌营养不良蛋白激酶（myotonic dystrophy protein kinase，MDPK）或称DM－kinase（DMK）。正常健康人的DMK有5～37个CAG核苷酸重复序列，而强直性肌营养不良患者该基因CAG重复可达50～300个，此类由于三核苷酸串重复导致的疾病统称为三核苷酸重复疾病（triplet repeat diseases）。本病的病理特点与其他类型的肌营养不良不同，肌纤维坏死和再生少见，而主要改变为肌纤维周边大量的肌浆块形成，内核肌纤维明显增多，纵切面可见核链形成。此外还可有选择性Ⅰ型纤维萎缩。因此现在有一种观点认为强直型肌营养不良在分类上不属于肌营养不良，而属强直性肌病的范畴。

四、实验室检查

1.生化检查　由于本病肌细胞膜存在异常，肌肉的酶经细胞膜漏出，使之血清肌酶

明显升高。血清酶包括肌酸磷酸激酶（CPK）、乳酸脱氢酶（LDH）、丙酮酸激酶（PK）、GOT、GPT以及血清生化物质如肌红蛋白（Mb）等均可升高，其中以CPK及Mb最为敏感。但不同类型和病程其血清肌酶的升高率和升高幅度差异较大，以DMD早期升高最显著，其他类型升高率较低，有的多为正常；而DMD晚期血清酶活性降低，乃至正常。

2. 肌电图检查 均提示肌源性损害。受累肌肉随意收缩时，运动单位电位时限缩短，出现短时限、低波幅的多相电位。重收缩时出现干扰相，以及有自发（纤颤和正相）电位。各类型之间略有差异。

3. 心功能检查 90%DMD患者伴有心脏损害。一般心电图检查多可出现窦性心动过速、异常R波、V1导联S波变浅、深的Q波、P－R间期缩短以及束支传导阻滞等异常。Emery－Dreifuss肌营养不良在心功能检查方面常有心肌损害、心律失常和心脏传导障碍等异常表现。而在其他类型心脏受累均较少见。

4. CT和MRI检查 肌肉病变时CT检查可显示肌肉密度减低，这在本病早期甚至在肌萎缩出现之前就有此种改变。MRI对肌肉观察的清晰度优于CT，易于检出和区别肌肉的各种信号改变，从而判断病变的性质、范围和程度，为各种肌病的鉴别提供新的检查方法。在它的引导下，可为肌电图和肌肉活检选择合适的肌肉。MRI在本病各型中，显示有轻重不等的肌肉信号改变，且与临床症状及病程相关。此外，还发现闭孔内肌、缝匠肌、股薄肌、半腱肌及胫骨后肌等相对不受累及，这可能是本病的一个特征性改变。出现这种选择性受损的原因，尚不清楚，可能因其解剖及功能上的特点，即这些肌肉均为较薄弱的带状肌，在人体下肢运动中，属协同运动肌肉，故较晚期才受累及。

5. 基因检测

（1）DMD/BMD基因检测 在DMD基因缺陷中，有65%为缺失突变，5%为重复突变，其余为点突变及其他突变形式。目前，可针对其不同的突变形式采取不同的方法进行诊断：

1）对于基因缺失和重复者，可联合应用多对引物进行多重PCR扩增。最近研究表明，44－53号外显子区域是中央缺失高发区，占所有缺失的70%左右，5'端缺失热区为3－19号外显子，占20%左右。据此，可设计5对（12、17、45、48、51号外显子）、9对（4、8、12、17、19、44、45、48、51号外显子）或18对（在9对的基础上增设肌肉特异性启动因子、外显子3、6、13、43、49、50、52、60）引物进行PCR扩增检测。

2）对于非缺失型，多采用PCR－STR连锁分析法。业已发现，DMD基因内有多个STR位点，分别位于基因5'端脑组织特异性启动子附近（5'CA）、内含子i44、i45、i49、i50中及3'非翻区（3'CA）内。这些位点是快速连锁分析的理想位点。

3）对于点突变者，可采用PCR－SSCP和DNA测序技术。

（2）FSHD基因检测 近年来研究发现，95%以上的FSHD病例与4q35区的3.3kb重复单位缺失，导致该区的一个EcoRI片段缩短有关。此片段可通过P13E－11探针经Southern杂交的方法进行检测。正常人此片段为35－300kb，患者由于上述缺失而小于35kb。因此，直接检测该片段大小可对本病进行基因诊断。但进一步研究发现，除4q35外，P13E－11在10q26也可检测到一个与之有高度同源性的多态性EcoRI片段，且此片段也可小于35kb，而后者被证明无致病性。为此Deidda等提出采用EcoRI/BlnI双酶切的方法以消除10q26同源片段的干扰，从而使诊断特异性大大提高。在国外，EcoRI/BlnI双酶切＋P13E

-11 杂交已作为常规检测方法而应用于本型的基因诊断和产前基因诊断。

五、诊断及鉴别诊断

本病主要依据典型的病史和神经系统检查、遗传方式、肌电图、生化检查以及肌肉活检等特点予以诊断。但需与以下疾病进行鉴别：

1. 少年型脊肌萎缩症（Kugelberg-Welander 病）　一般为幼年期至青春起病，表现为进行性肢体近端肌无力和萎缩，故易与 DMD/BMD 相混淆。但本病男女均可罹患，多伴有肌束震颤，根据血清酶测定、肌电图及肌肉病理检查等特点，一般鉴别并不困难。

2. 多发性肌炎　须与肢带型肌营养不良区别。多发性肌炎一般进展较快，肌无力的程度比肌萎缩明显，常有肌痛，无家族遗传史，且应用皮质类固醇治疗往往效果较好。通过肌肉活检可以明确鉴别。

3. 重症肌无力　一般根据肌肉力弱呈波动性和易疲劳性，应用抗胆碱酯酶药物效应良好以及肌电图低频重复刺激出现递减现象等特点，作为与眼咽型肌营养不良进行鉴别。

六、治疗与预防

本病目前尚无特效的治疗方法。只能采取对症疗法及一般支持疗法，包括应用维生素 E、肌苷、加兰他敏、别嘌呤醇、三磷酸腺苷、苯丙酸诺龙以及中药等。适当的功能锻炼，进行各关节充分被动运动，针灸、推拿、按摩等均可延缓更严重的肌无力、肌萎缩和关节挛缩的发生。积极预防和治疗呼吸道感染，对延长患者的存活时间是有价值的。国外报道采用皮质类固醇作为 DMD 的治疗，对改善患者的肌力和运动功能，延缓病程的进展有一定作用，但长期应用这类药物副作用较大，且其远期疗效如何，还需作进一步观察。

有关 DMD 的基因治疗，目前还限于动物试验阶段。由于 Dys 基因是迄今人类发现的最大基因之一，介导全长 14kb cDNA 进入肌肉细胞尚难以实施。以往采用的病毒或非病毒转基因系统，都存在着转移效率低以及其他问题。新近匹兹堡大学的研究人员构建出一种小于 4.2kb 微型 Dys 基因，可装载入腺病毒相关病毒载体，导入 mdx 鼠肌细胞，该转移系统可长期维持具有治疗意义的 Dys 蛋白表达，这是 DMD 基因治疗方面最为引人注目的进展。干细胞是一种能分化为多种组织细胞的始祖细胞，有报道静脉注射正常造血干细胞，可使 mdx 大鼠造血功能重建，并部分恢复受累肌细胞 Dys 的表达，因而干细胞移植在近年来也成为 DMD 治疗研究的又一热点。

预防本病的惟一有效手段是遗传咨询、产前诊断和选择性流产。特别对 DMD/BMD，可采用生化方法，如血清 CPK、Mb 检测，有助于判定致病基因携带者。分子生物学技术的应用，如 cDNA 探针检测、PCR 扩增、Dys 印迹及免疫荧光检查等，大大提高了 DMD/BMD 致病基因携带者的检出率，并可用于产前基因诊断，这对控制本病的发生具有极重要的意义。

临床病例讨论

病例 1（先证者）

病历摘要　患者男性，24 岁。自 15 岁起渐感双下肢无力，行走时足跟不能着地，走远路尤感困难。逐渐出现登梯及蹲位站立困难，双上肢上举无力。无吞咽及呼吸障碍。体

格检查：智力正常，脑神经未发现异常。双上肢近端肌力Ⅳ级，远端Ⅴ级，双下肢近端肌力Ⅲ~Ⅳ级，远端Ⅴ级。肩胛带肌、双侧上臂肌、臀大肌以及股四头肌等肌群均有不同程度的萎缩。双侧腓肠肌假性肥大。四肢腱反射消失。实验室检查：血清 CPK 2264U/L，LDH 780U/L。EMG 示肌源性损害。心电图正常。肌肉病理检查（HE 染色）：各肌束中可见萎缩和肥大的肌纤维相间共存。内核数增多，散在的肌纤维坏死并有吞噬反应，肌束衣、肌内衣脂肪和结缔组织增生明显。

家系分析和基因检测 在家系调查的四代 72 个成员中，共发现 15 名患者，其中包括 BMD7 名及第三代出现的 8 名 DMD 患者。先证者外公（I_2）是目前所见年龄最大的 BMD 患者，已 84 岁，仍能行走，并从事部分轻农活。他的其余 2 个外孙分别为 38 岁和 34 岁，临床表现均较轻，仍能从事一般体力劳动。我们以覆盖 Dys 基因全长的 8 个 cDND 亚探针，对此高温和的 BMD 患者及其外孙进行了 Southern 杂交检测，发现他们均缺失了 45－53 号外显子，为整码突变。

讨论 本例根据临床表现、发病年龄、遗传方式以及实验室检查等方面的特点，可诊为 BMD，因检测结果进一步明确诊断。BMD 在临床表现上与 DMD 类似，但其发病年龄较晚，且进展缓慢，通常在发病 20~30 年之后致残。它与 DMD 遗传不同之点在于前型男性患者可能生育，因此患者可将致病基因传给下一代的女儿，使女儿成为携带者，而儿子从正常型母亲得到的则是正常 X 染色体，故这一代儿子均正常。

BMD 与 DMD 虽为等位基因疾病，但近年来研究发现，两种类型在基因缺失的位置和范围上存在差异。有人指出，Dys 基因 5’端的 DNA 缺失多与 BMD 有关，而 3’端（尤其是 50、51 号外显子）的缺失多与 DMD 有关。基因缺失位置的不同可导致分子重排类型的差异，从而直接影响 mRNA 的重组和分子拼接，这种拼接状况又决定了临床表型的严重程度。有些患者虽然 Dys 基因缺失的范围很大，但分子重排是以整码突变形式，阅读框架不变，产生的 Dys 蛋白仅是长度变化，而主要的功能区未发生改变，因而临床表现为 BMD。反之，有的病例仅有 1~2 个外显子缺失，但由于缺失后的分子重排导致了移码突变，以至整个阅读框发生根本变化，出现了新的终止密码，使蛋白翻译过程提前结束，产生了高度短缩的、没有核心功能区的异常蛋白质，这种异常的产物不具有完整细胞骨架的功能，因此临床上可表现为 DMD。

本家系中第一、二代的全部患者均为 BMD，第三代中既有 BMD 患者（Ⅲ4，5），也有 DMD 患者（Ⅲ1，2，3，10，11，12，22，24）。应用覆盖 Dys 基因全长的 cDNA 探针进行 Southern 杂交检测，发现存在大范围的 3’端外显子（45－53 号外显子）缺失。这种缺失可引起 DMD 的“严重型”表现，但本家系的前两代患者均出现 BMD 的“良性型”表现，尤其 I_2 已 84 岁，是一位表型高度温和的患者。这可能与某种特殊的 mRNA 拼接机制或应急修饰机制有关。但随着病变基因的下传，由于某种遗传因素的影响，使得这种应急修饰机制逐步丧失，从而重新表现为 DMD 的严重表型。

病例 2（先证者）

病历摘要 患者男性，21 岁。自 7~8 岁起发现上肢抬举无力，且右侧肩胛部肌肉“缩小”，肩胛耸起。病情缓慢加重，4~5 年后，左肩亦有类似表现，但较右侧为轻。近年来双上肢肌力明显下降，无法提起较重的物品。双下肢行走尚正常。体检：双侧额纹变浅，闭眼、闭嘴不紧，不能吹口哨。双侧肩胛带肌萎缩，右侧稍明显，呈“翼状肩”，双

侧胸大肌、肱二头肌、肱三头肌均明显萎缩。右上肢近端肌力Ⅲ级，远端Ⅴ级，左上肢近端Ⅳ级，远端Ⅴ级，双下肢肌力正常，未见肌萎缩及假性肥大。双侧肱二头肌反射、肱三头肌反射均消失，双膝反射适中。实验室检查：血清 CPK 291U/L，Mb186ng/ml。EMG 示肌源性损害。肌肉病理检查：肌束中可见纤维大小不一，肥大纤维变圆，散在的小角形纤维。可见有空泡变性，单一纤维坏死及吞噬反应。肌束膜轻度结缔组织增多。

家系分析和基因检测　在本家系的 4 代 20 个成员中，共有 13 人罹病（图 30-25）。代代均有患者，男女均可见发病，符合常染色体显性遗传方式。应用 EcoRI/BlnI 双酶切 + p13E－11 探针 Southern 杂交技术对本家系中除已故患者外的所有个体进行基因检测，发现所有患者均携带一个 23kb 的致病性 EcoRI/p13E－11 片段，而无症状的个体此片段大小均在 41kb 以上。

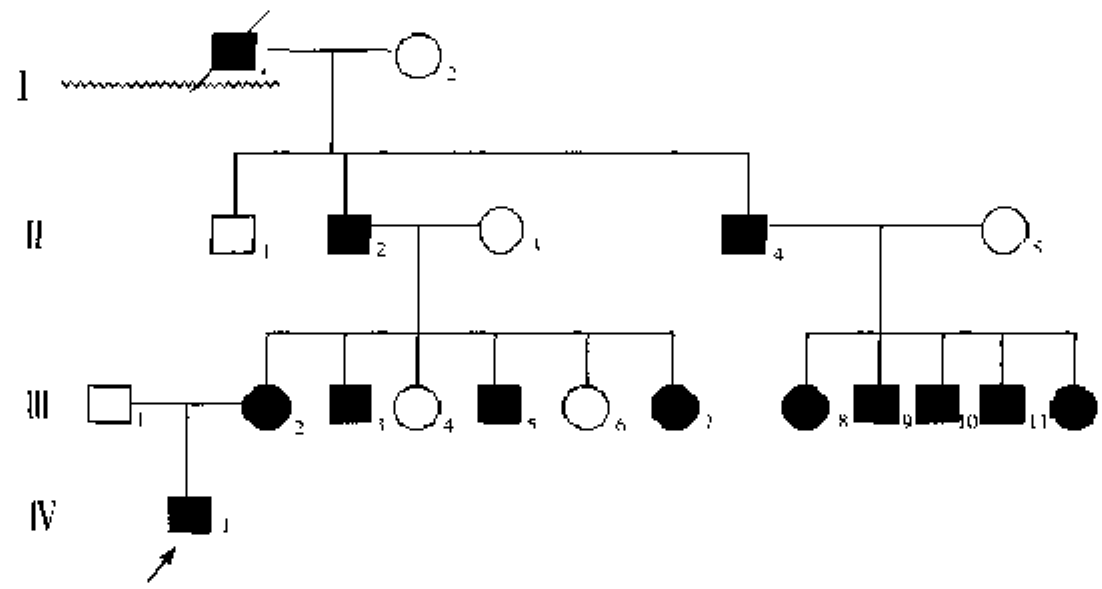


图 30-25　FSH 家系谱

讨论　根据本例的发病年龄、临床表现、遗传方式以及肌电图、肌肉病理检查等特点，临床上诊断为 FSHD 并不困难。本型主要累及面部、肩胛带以及上肢近端肌群，最易累及的肌肉为斜方肌、背阔肌、胸大肌、肱二头肌、肱三头肌等，晚期才累及骨盆带肌。面肌受累在某些病人中表现较轻，易被忽略，应细致观察面部才能发现。如本例求诊时仅诉上肢和肩胛带肌肉无力和萎缩，入院后经检查才发现有双侧面肌轻瘫表现。在面肌力弱不明显时，容易误诊为肢带型营养不良和其他类型肌病，应注意加以鉴别。

FSHD 为常染色体显性遗传病，往往在一个大的家族中代代均有患者。由于目前尚无有效的治疗方法，且患者后代可有高达 50% 的发病风险，因此开展基因诊断及产前诊断，避免患儿出生，是目前预防本病的惟一方法。我们采用 EcoRI/BlnI 双酶切 + P13E－11 探针 Southern 杂交技术对来自 22 个家系的 37 例临床确诊患者及其无症状亲属进行基因检测，其结果与临床符合率高达 100%，说明该检测方法不仅对绝大多数患者可做出明确的诊断，而且对症状前患者或高危个体也能做出准确的预测，从而有利于指导患者的婚育及今后的择业。

（慕容慎行　王　柠）

第四节 多发性肌炎/皮肌炎

多发性肌炎/皮肌炎(polymyositis/dermatomyositis,PM/DM)是一组亚急性或慢性起病的获得性炎症性肌病,其主要病理特征是肌纤维坏死、再生及肌间质内炎性细胞浸润。PM/DM的病因未明,到目前为止仍属排除性诊断,凡是找不到明确感染因子(如病毒、细菌、寄生虫等)的炎症性肌病均属此病范畴,故又称为特发性炎症性肌病(idiopathic inflammatory myopathy)。由于本组疾病对皮质类固醇激素治疗反应良好,推测其发病机制可能与自身免疫异常有关。

一、病因与发病机制

PM/DM常与其他自身免疫性疾病同时发生,而且存在明显的细胞和体液免疫异常,表明PM/DM极有可能是一种自身免疫性炎症性肌病。

1. 细胞免疫 研究发现活动期的PM/DM周围血淋巴细胞亚群异常,B细胞和CD_8^+细胞明显减少,CD_4^+/CD_8^+比例下降,CD_{25}^+(白细胞介素Ⅱ受体,IL-2R)细胞也明显增加。PM/DM的恢复期,CD_4^+/CD_8^+的比例又恢复正常,但B细胞仍减少。TLiSai(Tcell linkage specific antigen)是一种对产生淋巴细胞毒性极为重要的因子,活动期PM/DM TliSai阳性细胞明显升高,且与肌酶的水平和临床活动程度呈正比,与PM和IBM(inclusion body myositis)相比,DM的TLiSai阳性细胞明显减少,表明毒性淋巴细胞在PM和IBM的发病机制中具有十分重要的作用(Miller,1990)。

目前已经有确凿的证据表明PM/DM存在淋巴细胞对肌肉的损伤。Arahata(1984,1986)应用免疫组织化学和免疫电镜技术研究发现CD_8^+淋巴细胞和吞噬细胞可以穿过未坏死肌纤维的基底膜,局部积压或取代肌原纤维。侵入肌纤维内的淋巴细胞发出刺状突起,可使该区域的肌纤维呈蜂窝样破坏,最终整个肌纤维被侵入的单核细胞一段一段地取代,这种现象仅见于PM和IBM,很少见于DM,进一步表明PM/DM各临床亚型可能存在不同的发病机制。

2. 体液免疫 在PM/DM患者的血清中可以检测到多种自身抗体,Mi-2对DM的特异性较强,ELISA方法检测阳性率为20%。Jo-1抗体主要见于成人PM,阳性率为44.5%,活动期高达65%,而DM和儿童PM少见。PM-1为PM-Scl的一种,主要见于PM合并硬皮病,阳性率约为12%。其他可以检测的抗体还有Mi,Ku,nRNP等。

二、病 理

PM/DM最基本的病理改变是肌纤维的坏死、再生和炎症细胞浸润。90%以上的PM/DM在肌活检标本中可见到坏死肌纤维,急性活动期尤其多见。坏死肌纤维多伴有吞噬细胞浸润,形成吞噬反应。肌纤维坏死可以是散在或灶性分布,前者多见于PM,后者多见于DM(图30-26)。束周坏死是指坏死纤维主要分布于肌束的周围,而中央区域多保持完好。在恢复期,由于坏死纤维不能恢复到正常肌纤维的直径大小,病理形态学表现为肌束周围肌纤维的萎缩,故又称束周萎缩(图30-27)。束周坏死或束周萎缩几乎仅见于皮肌炎和重叠综合征,被认为是皮肌炎较具特征性的病理改变,可藉此对多发性肌炎和皮肌炎进行病理学鉴别。束周萎缩或束周坏死的病理机制多认为与缺血有关,我们对13例皮肌炎的肌肉病理观察发现11例有束周萎缩或束周坏死,定量分析结果显示50%的肌束有束周坏死或萎缩。但

束周坏死并不总是累及整个肌束的周边区域，而主要发生在肌束靠近宽大结缔组织间隔的一侧，严重时可使整个肌束受累，据此我们推测束周坏死的形成可能是炎症由宽大结缔组织间隔向肌束中央扩散的结果，而非缺血所致(焉传祝，1994)。

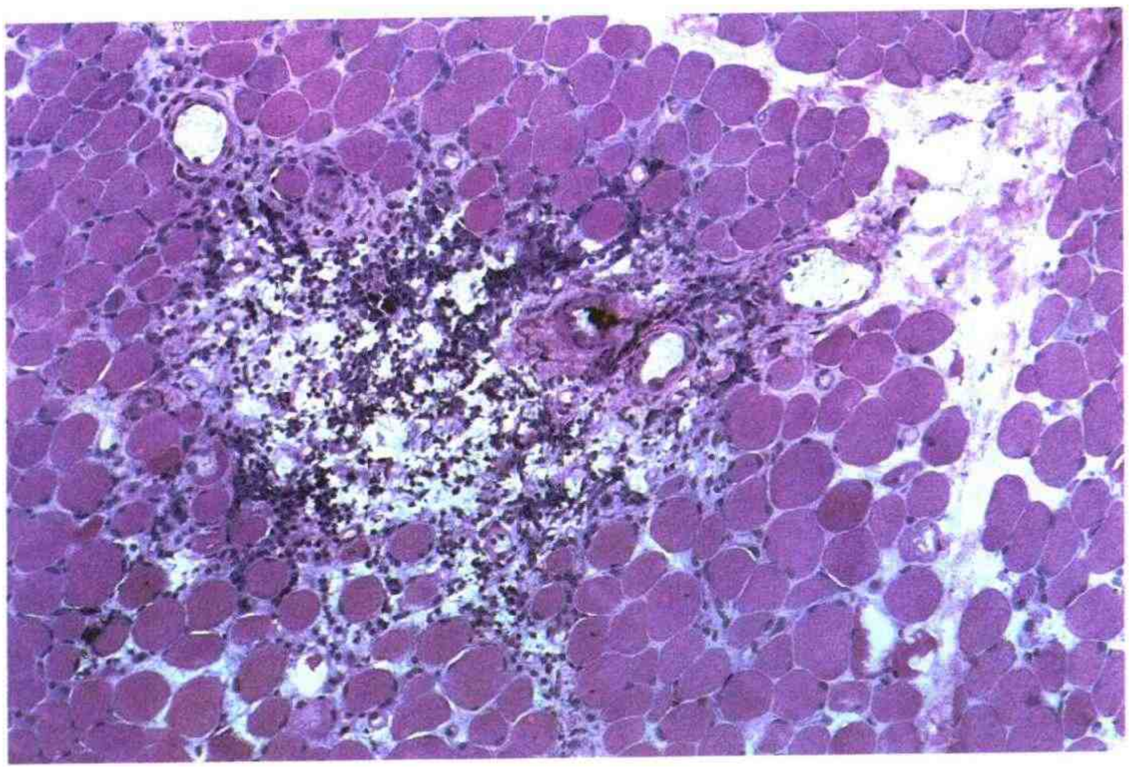


图 30-26　灶性肌纤维坏死伴炎性细胞浸润　HE×120

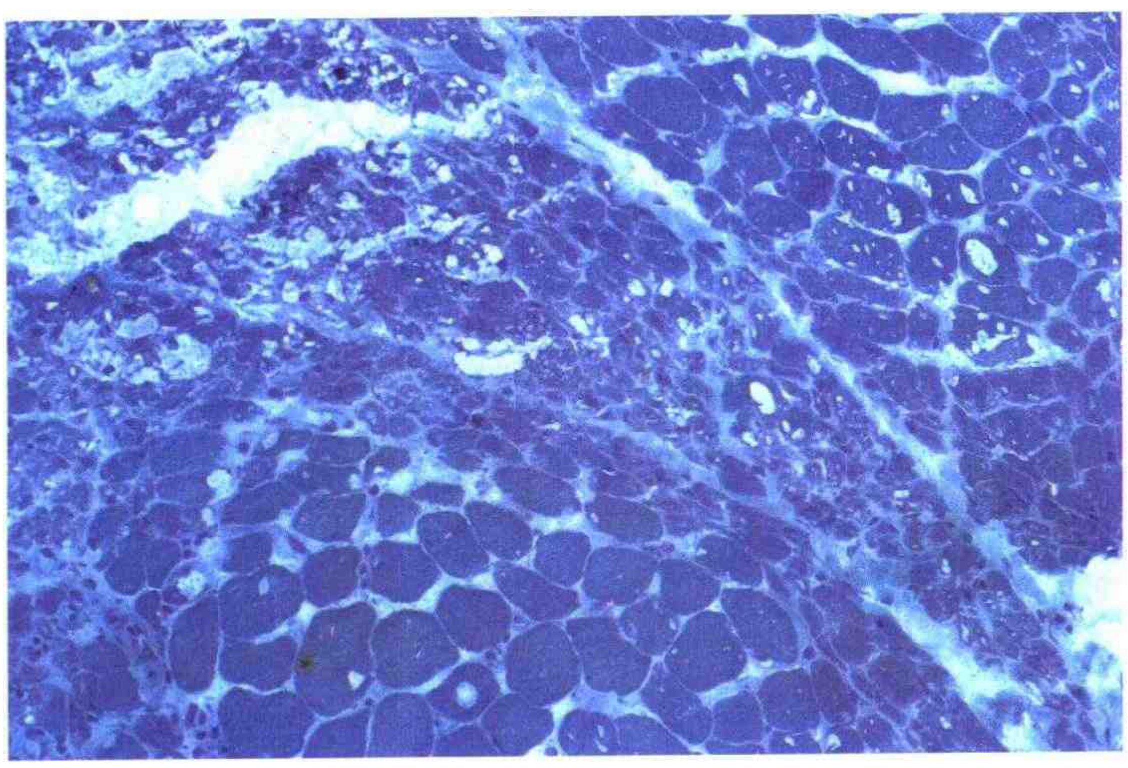


图 30-27　示束周萎缩(或坏死)。束周萎缩至晚期可累及整个肌束(图中央部分的肌束)　MGT×150

一些 PM/DM 的患者肌肉活检未发现坏死纤维，可能与疾病的不同阶段和肌活检标本的局限性有关。间质性肌炎的炎症浸润仅局限于肌肉的间质组织，肌纤维本身不受累，因而肌活检见不到坏死纤维，生化检测血清肌酶也不高。临床肌肉无力可能与肌间质淋巴细胞对肌纤维的毒性作用有关(Kakalas，1988)。

炎症浸润是 PM/DM 最具特征性和最有诊断价值的病理改变。约有 75%的 PM/DM 有炎症细胞的浸润。25%无炎症浸润的 PM/DM 可能与活检取材的局限性和肌活检前应用类

固醇或其他免疫抑制剂有关。我们经常遇到这样的情况，在开始的几张切片中未发现炎症浸润，但若继续向下修切组织块，便可能发现大片的炎性病灶。有时炎症浸润灶位于组织切片的边缘，在切片制作或染色过程中容易丢失或被观察者忽略。由此可见，活检标本的局限性可能是PM/DM肌活检找不到炎症浸润的主要原因。此外皮肌炎患者即使在未经治疗的活动期取活检，也可找不到炎症灶，其原因不明。PM/DM的炎性浸润多以淋巴细胞为主，有时可见少量浆细胞和嗜酸性细胞。嗜酸性肌炎、嗜酸性筋膜炎和寄生虫感染时，嗜酸性细胞的比例可明显升高。PM/DM炎性浸润多位于肌内膜、肌束膜或小血管周围(图30-28)，可以是散在或灶性分布(图30-29)。皮肌炎和重叠综合征时可见到类似于结节性多动脉炎的坏死性血管炎改变(图30-30)。

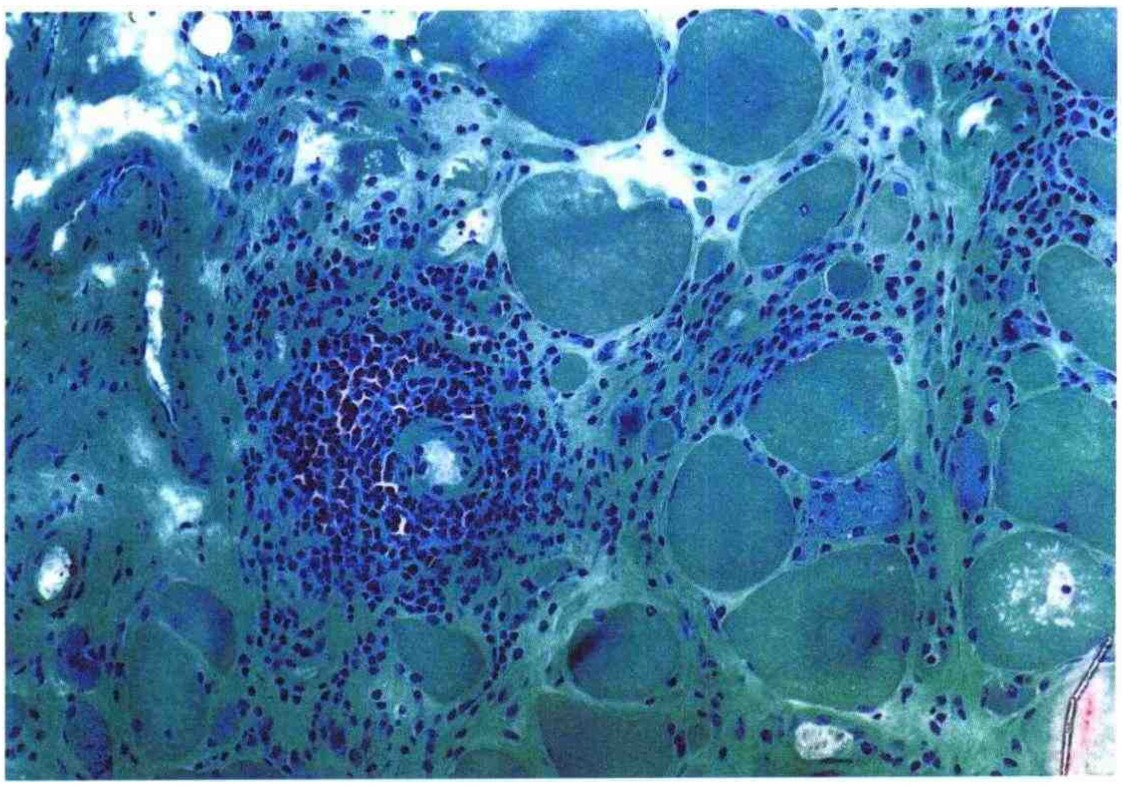


图30-28　血管周围炎，肌间质内血管周围大量单核细胞浸润，主要为淋巴细胞　MGT×300

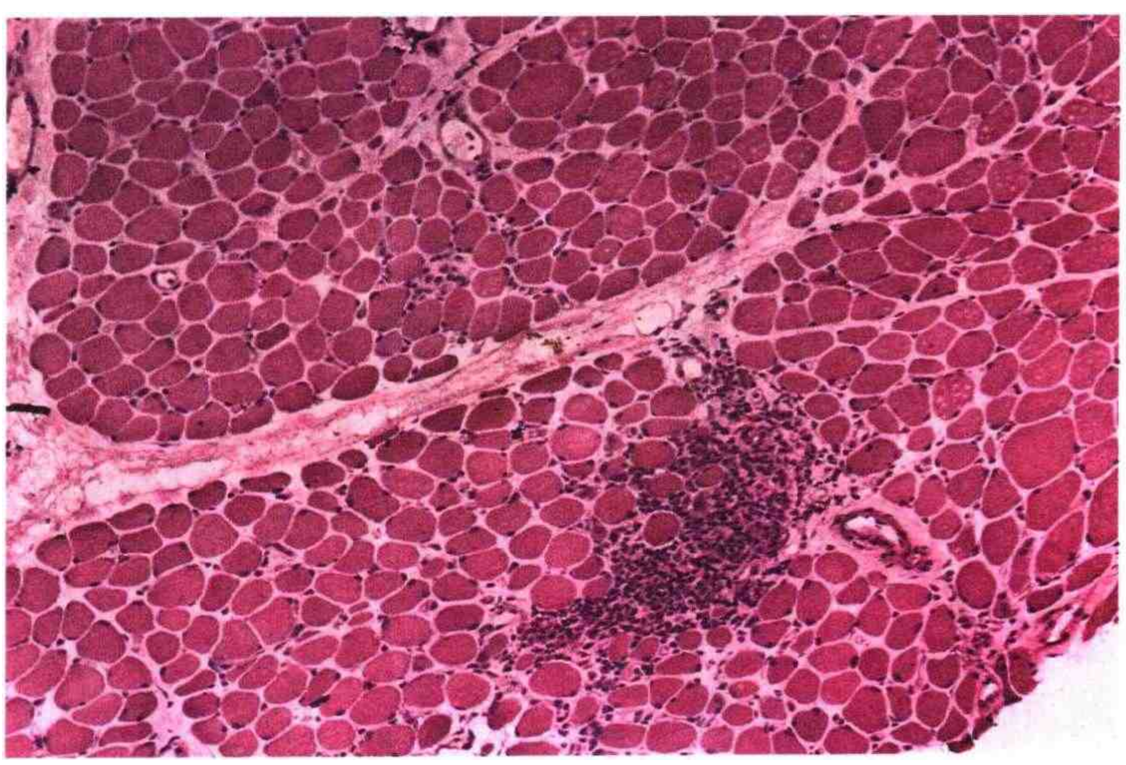


图30-29　肌内膜灶性炎细胞浸润　HE×99



图 30-30 重叠综合征,肌间质内坏死性血管炎伴血栓形成 HE×99

三、临床表现

PM/DM 目前尚无统一分类。在以往的文献中，多根据肌无力以外的伴随症状进行分类（见本章第一节），如仅有肌无力症状的为单纯性多发性肌炎，同时合并有皮肤损害的为单纯性皮肌炎，在单纯性多发性肌炎和单纯性皮肌炎两个亚型的基础上，如果再合并其他疾病如恶性肿瘤、胶原血管病、嗜酸性细胞增多症、高 γ 球蛋白血症时又分别命名为不同的亚型。这种分类方法尽管得到了公认，但对指导临床治疗和判断预后意义不大。

段宏伟等（1999）根据单纯 PM/DM 的起病形式，结合临床表现和肌肉活检病理特点将其分为急性、亚急性和慢性 3 种类型。急性和亚急性 PM/DM 是指病情在 6 个月以内达到高峰，临床以发热、肌痛、颈肌无力和吞咽困难为主要症状，肌活检病理表现为大量的炎症浸润和严重的肌纤维坏死，此型患者及时治疗可取得满意疗效。慢性 PM/DM 是指起病隐匿，进展缓慢，病情在 6 个月以后仍持续进展，临床以肢体无力为主，肌肉疼痛不明显，病理改变主要表现为间质增生、脂肪浸润、伴有少量（慢性型）或严重的（慢性活动型）肌纤维坏死和再生。此型患者病程迁延，预后较差。

国外报告本病的发病率为 0.5/10 000（Medsger 1970），国内尚无确切的流行病学资料。在齐鲁医院神经肌肉病研究室 1990～2000 年间的 600 例肌活检标本中，PM/DM 为 120 例，占全部肌活检病例的 20%，尽管该资料有一定的局限性，但仍能反应出本病在我国有较高的发病率。

本病多为亚急性或慢性起病，主要表现为四肢无力，以近端为主，偶尔累及远端，有些呈面肩肱型分布。病情常缓慢进展，逐渐累及颈部肌群，以颈前屈肌尤为明显，表现为患者仰卧时抬头困难。吞咽困难较常见，主要由吞咽肌受累和食道上 1/3 段张力低下引起。病程晚期可累及躯干肌和呼吸肌，致患者卧床不起和呼吸困难。肌肉疼痛和压痛是 PM/DM 较具特征性的临床表现，但仅有 25% 的患者出现真正的肌痛或压痛。其他全身症状还包括食欲减退、体重下降、发热、雷诺氏现象、关节痛和间质性肺炎等，重叠综合征

的患者尤为多见。疾病早期肌萎缩少见，腱反射多正常，晚期可出现废用性萎缩和腱反射减退。我们对 1988～2001 年间经肌肉活检证实的 120 例 PM/DM 的临床分析结果显示，来诊时近端肌无力者 89%，颈肌无力 17%，咀嚼肌无力 8%，吞咽困难 37%，肌痛或肌压痛 28%，雷诺氏现象 8%。

多发性肌炎合并有皮肤损害时即为皮肌炎。皮肌炎的皮肤损害多种多样，典型的皮损有眼周水肿性红斑（图 30-31）和 Gottron's 征（图 30-32）。后者表现为四肢关节伸面结节性红斑、脱屑性变形红斑和扁平丘疹，有时伴有甲皱皮肤红肿和毛细血管扩张。其他皮肤损害还包括颇似红斑狼疮的面颊部蝴蝶样红斑，颈部和胸背部"V"型分布的日光过敏性红斑。皮肌炎的皮肤损害可发生在肌无力出现之前或之后，也可以两者同时出现。有些患者的皮肤损害为一过性，短时间内可完全恢复正常，就诊时往往因缺乏皮肤损害而被诊断为多发性肌炎。



图 30-31 皮肌炎的典型皮肤改变 眼周水肿性红斑，面部水肿



图 30-32 皮肌炎的典型皮肤改变 Gottron's 征

PM/DM 与其他结缔组织病并存时，称为重叠综合征。常见合并的结缔组织病包括类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、进行性系统性硬化、干燥综合征、白塞氏病、混合结缔组织病和坏死性血管炎。

四、诊断与鉴别诊断

PM/DM 的临床诊断依据包括亚急性或慢性起病的以四肢近端为主的肌无力、颈前屈肌无力、吞咽困难、肌痛和皮肤损害。实验室检查显示血清肌酶明显升高。最终确诊要依靠肌肉活检。

由于多数 PM/DM 的临床表现缺乏特征性，因此几乎所有以近端肌无力为主要症状的患者都应与之进行鉴别，如进行性肌营养不良、线粒体肌病、脂质沉积性肌病、糖原累积病、内分泌性肌病、近端型进行性脊髓性肌萎缩等。炎性浸润是诊断 PM/DM 的重要病理依据，但肌活检病理检查找不到炎症浸润并不能排除 PM/DM 的诊断，反之发现炎症浸润也不一定都是 PM/DM，譬如一些有严重肌纤维坏死的 Duchenne 型肌营养不良症和面肩肱型肌营养不良症可伴有明显的炎症反应，但后者为继发，与 PM/DM 的炎症浸润在发生机制上完全不同，对激素的治疗反应也不一样。总之，PM/DM 的诊断需结合临床和肌活检病理进行综合考虑，由于多数 PM/DM 对皮质类固醇激素反应良好，在某些情况下做为一

种排除性诊断而试验性地应用类固醇治疗也是必要的。

五、治疗及预后

类固醇激素已被公认为治疗 PM/DM 的首选药物，但有关类固醇的制剂选择、治疗的开始剂量、给药方式、治疗监测及减量速度等问题仍存在不同意见。

（一）制剂的选择

常用的类固醇激素为强的松和强的松龙，由于地塞米松容易引起类固醇肌病，故一般避免采用。近年来，大剂量甲基强的松龙冲击疗法用于治疗 PM/DM 也取得了较好的疗效。

（二）开始剂量

一般为 1mg/kg·d，成人为 60～100mg/d。若病情严重或开始剂量无效可增至 1.5mg/kg·d。儿童的用量较成人大一些，通常为 2mg/（kg·d）。

（三）用法

在剂量的不同阶段，类固醇的用法可不尽相同，主要有以下 3 种方式。

1. 每日分次服用法（in divided dose，IDD） 病情严重的患者，在治疗的前 3 个月采用 IDD，当临床及生化指标得到控制后或属于轻症患者，不宜采用此法。

2. 每日一次服用法（single daily dose，SDD） 在长期治疗过程中，SDD 不仅能更好地诱导免疫抑制，而且还能减少类固醇对下丘脑—垂体—肾上腺轴的抑制作用，降低类固醇的不良反应。

3. 隔日一次用法（alternate dose，AD） 一般在症状改善后用。

4. 大剂量甲基强的松龙冲击疗法 成人每日静脉滴注 1 000mg，连续 3 天。此后应再用强的松 60mg/d。

（四）治疗监测

治疗监测的目的是及时了解病人对治疗的反应情况，包括临床肌力检查和血清肌酶谱的测定。血清 CK 水平的检测是估计 PM/DM 活动程度的一个较为客观的指标，CK 升高表示 5～6 周后临床症状将加重，CK 下降表示病情将会缓解。CK 水平达到正常值下限时，表明已有明显的临床与生化缓解，若在正常值范围内上升，表明将有临床和生化复发。若在 CK 上升时降低类固醇剂量，则常会导致 CK 进一步升高。个别情况下 CK 水平与肌无力的程度并不呈正比，此时应根据肌无力的改善情况调整激素的用量。

（五）减量

适时合理进行类固醇减量对治疗的成功与否至关重要。类固醇治疗期间约 35% 的病人出现肌无力加重，其中半数和类固醇减量有关。减量时应遵循的原则是减量的速度随剂量的减少而减慢。首次减量应在治疗后 1～3 个月，此时肌力开始恢复，CK 接近正常。减量速度为 5mg/1～2w，至 20mg/d 时，改为 2.5mg/2～4w。最后达到 10mg/d 的维持量。我们的经验是治疗 4～6 周后，无论是否有效或者肌力改善的程度如何，均应减量，因为如果患者对激素治疗敏感，4～6 周的时间足以抑制肌肉的炎性坏死过程，肌力的恢复则依赖于肌纤维破坏的程度和肌肉本身的再生和修复能力，如果患者对激素治疗不敏感，延长治疗时间不仅对疾病本身无益，而且由于类固醇的副作用特别是类固醇肌病的出现，使病情加重。在多年的临床实践中，我们总结出一套简便而安全的强的松减量方法，即开始减

1片（5mg），服1周；再减1片，服2周；再减1片，服3周，依次类推，至30mg/d时，每次减去的剂量改为半片，即2.5mg。直至10mg/d的维持量。若初始剂量为60mg/d，则总减量时间为55周（约为1年）。在实际应用过程中，可根据治疗效果和类固醇的副反应情况，适当调整减量速度，达到以最小剂量在最短治疗时间内取得最佳疗效。

（六）副作用

类固醇治疗引起的副作用常与药物剂量、治疗时间、用药间期及生物半衰期有关。常见的副作用有库兴氏综合征、消化道溃疡、高血压、糖尿病、骨质疏松、缺血性股骨头坏死及机会感染，这些副作用应及早预防，以免因严重的副作用而被迫中断治疗。在应用类固醇的同时应加用抗胃酸制剂、补钾、补钙，建议患者低糖高蛋白饮食。类固醇本身还可以引起肌无力，即类固醇肌病。在应用类固醇治疗过程中，如果肌无力症状加重，应区别是合并类固醇肌病还是肌炎的病情恶化。前者类固醇减量即可缓解；而后者需增加剂量才能控制病情进展。

（七）难治性PM/DM的治疗

绝大多数PM/DM病人经合理的类固醇治疗后可取得满意疗效，但约有20%的病人对类固醇治疗无效或不能耐受，称为难治性PM/DM。主要包括以下两种情况：①应用强的松60～100mg/d，1～2个月内未见肌力改善，即所谓"类固醇抵抗"（steroid resistance）现象；②类固醇治疗有效，但减量后即复发，致使不得不长期应用大剂量强的松治疗，如果超过6个月，就容易出现不良反应而被迫中断治疗。对难治性PM/DM，可依次选用以下方法：

1. 硫唑嘌呤　常用剂量为1.5～3mg/（kg·d），一般成人剂量为100～200mg/d。半数病人有效，治疗2个月时开始显效，6～9个月疗效显著，减量速度为25mg/m，病情缓解后，维持量为50mg/d。若系联合治疗，症状改善后，可将强的松减至15mg/d。硫唑嘌呤的副作用大小与剂量有关，2mg/（kg·d）副作用很小。常见的有恶心、呕吐、骨髓抑制、机会感染和出现恶性病变。

2. 甲氨蝶呤　成人剂量为：口服开始为7.5～10mg/w，分3次给药，每次2.5mg，每次间隔12小时，以后每周增加2.5mg，直到20～25mg/w。静脉注射可用于对口服副作用大而不能耐受或病情进展快的病人，开始剂量为10mg/w，如无毒性反应，以后逐渐增加至0.5～0.8mg/（kg·w）（30～50mg/w）。一般至少用药4～6周才能见效，有时需4个月，在类固醇治疗无效的病人中，有60%～75%对甲氨蝶呤有效。减量方法是将每周剂量减少或延长给药时间。一般按减少总量的25%递减或延长用药间隔时间，开始为2周给药1次，以后改为每月给药1次。如果与类固醇联合应用，减药时应先减类固醇，以后再减MTX。甲氨蝶呤的主要副作用有胃炎，停药后可恢复。亦可有腹泻、皮疹、感染、肝炎及骨髓抑制等。对有肥胖、糖尿病、肾病、年老及嗜酒者有一定危险。有肝病、肺病及妊娠者禁用。

3. 环磷酰胺　曾用于少数病人，因其疗效不肯定而且副作用大，故较AZA和MTX的应用为少。有人认为环磷酰胺和强的松联用可增加疗效，单独应用或静脉冲击疗法无效。一般采用口服，剂量为50～200mg/d。环磷胺的副作用为出血性膀胱炎、骨髓抑制、潜在性致癌作用及机会感染。

4. 静脉用免疫球蛋白　400mg/（kg·d），连用5天。每月1次，一般在2次输注后即

可见效，平均疗程为4个月。主要副作用为无菌性脑膜炎、一过性恶心、呕吐和头晕等。

5. 血浆交换（plasmapheresis）和白细胞祛除（leukapheresis） 血浆交换及白细胞祛除曾用于治疗类风湿性关节炎和系统性红斑狼疮，疗效仍有争论。血浆交换的方法是每周交换1次，交换的血浆量相当于体重的5%～6%，共交换10次，以后根据病情逐渐加长间隔时间直至每4周交换1次。每次交换后静注人体血清免疫球蛋白10g或按1升血浆给于改良人体血清免疫球蛋白5g静注。

（八）预后

Henriksson等报道了经他治疗而且可评估的100例PM/DM患者，其平均随访时间为5年，结果50例有效，50例无效，在截止随访结束时尚存活的46例中，87%没有或只有轻微的运动功能障碍。死亡率为23%，在起病2年后才开始治疗以及伴有肿瘤或心脏病的患者中死亡率最高。Ramirez等随访所治疗的25例患者，平均随访时间为12个月，结果生存率为96%，死亡率为4%。此组死亡率较低的原因被认为与注意防止药物并发症和给予适当营养有关。国内陈达仁等报道一组83例PM/DM患者，除2例外均用类固醇治疗，约1/3的患者合并应用细胞毒性免疫抑制剂，结果临床治愈11例（13.3%），好转45例（54.2%），无变化15例（18%），死亡12例（14.5%）。

临床病例讨论

病例1

病历摘要 患者，女性，50岁，教师。四肢无力2年，双下肢明显，体力劳动后加重，上楼费力，下蹲后起立困难。一年前出现吞咽不畅，但无严重吞咽困难，无皮肤损害。病情进行性加重，无晨轻暮重现象，无肌痛。体格检查：颈前屈肌肌力稍差，余头颈部诸肌肌力均正常。无肌萎缩，四肢肌张力低，肱二头肌、肱三头肌、冈上和冈下肌、三角肌肌力4级，上肢远端肌力正常。髂腰肌和股四头肌肌力3～4级，下蹲后起立困难。胫骨前肌肌力稍弱，余下肢远端肌力接近正常。双肱二头肌反射（++），双膝反射（±），无锥体束征，无肌肉压痛，无肌束颤动和皮疹。肌电图示肌源性损害，H反射正常。胸片正常。血清CK 3865U/L，CK-mb 128U/L，LDH 573U/L，ALT 82U/L，AST 98U/L。

肌活检病理检查 肌纤维大小明显不等，可见散在或呈小群分布的坏死纤维伴吞噬现象（图30-33）。嗜碱性增强的小直径纤维增多，肌间质增生，未见炎症细胞浸润，PAS、ORO、MGT、NADH、COX等染色均正常，ATPase染色无同型肌群化现象。病理诊断：肌源性损害，多发性肌炎治疗观察。

治疗经过 应用强的松60mg/d，同时服用雷尼替丁、钙尔奇D和10%氯化钾，治疗1月后，肌无力症状开始改善，血清CK降至432U/L，之后开始减量，减5mg服1周，再减5mg，服2周，再减5mg服3周，以此类推，减至40mg/d（开始减量后10周）时，肌力和血清CK水平恢复正常，除身体发胖外，其他不良反应不明显。

讨论 本例患者为中年女性，亚急性起病，临床主要表现为近端肌肉无力，肌肉活检病理表现为活动性坏死性肌肉损害。虽无炎症细胞浸润，但患者中年起病，临床有轻微的吞咽困难和颈前屈肌无力，不能排除PM/DM的可能。经用强的松正规治疗1个月后，临床肌无力症状和血清肌酶均有明显好转，3个月几近痊愈。患者对强的松的治疗反应支持

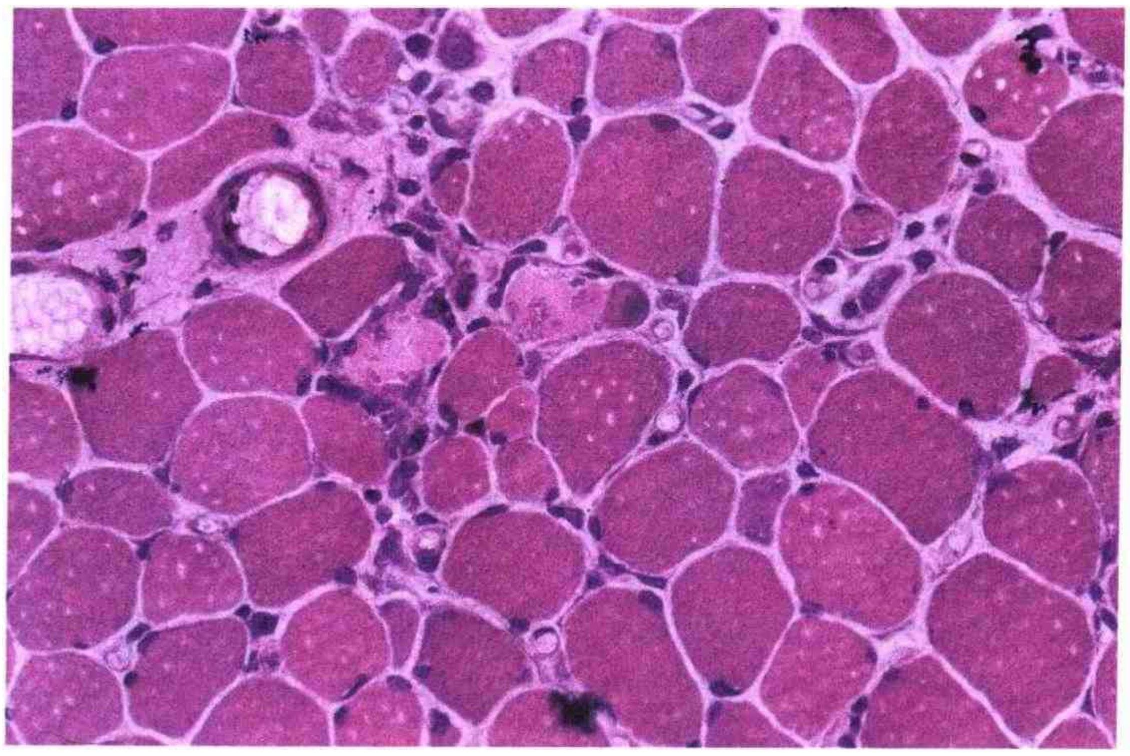


图 30-33 单个肌纤维坏死 HE×300

PM/DM 的诊断。有关 PM/DM 的诊断仍然存在许多问题，到目前为止没有那一项临床表现或实验室检查能排除多发性肌炎的诊断。如前所述，尽管肌肉活检发现炎症浸润对 PM/DM 的诊断非常重要，但由于肌活检的局限性，容易导致假阴性的结果。Rowland 认为鉴于 40 岁后发病的肌营养不良症罕见，对 40 岁以上有活动性坏死性肌病的患者，无论肌肉活检有无炎症细胞浸润，均应按炎症性肌病给予试验性治疗，以避免可治疗性肌病的漏诊或误诊。本例患者就是一个很好的例证。在我们总结的 120 例 PM/DM 患考中，有 20 例属于此类情况。

病例 2

病历摘要 男性，40 岁。患者发热、关节肿胀 8 个月，四肢无力、行走困难 6 个月。8 个月前发热、双手关节肿胀，左大腿前皮肤发硬，当地查血沉 25mm/h。尿蛋白（+），按风湿病、肾炎治疗 1 月，效果不佳。6 个月前患者出现四肢无力、行走困难，大腿和膝关节肿胀伴发热。蛋白尿（++～+++），有少量管型。当地行皮肤活检，病理诊断为硬皮病，应用环磷酰胺 200 mg/d，共 23 天，秋水仙碱 1 片/d，连用 3 个月后，症状缓解，尿蛋白（-），能骑自行车，遂停药。两个月后再度出现四肢无力，行走困难，尿蛋白（++），血沉 47mm/L。当时查体：双三角肌、肱二头肌和三头肌肌力 3～4 级，远端肌力正常，四肢腱反射（±），无感觉障碍。血清 CK 2507mmol/L，LDH 486mmol/L，GOT 69mmol/L，GPT 54mmol/L。为明确诊断行肌肉活检。

病理检查 肌纤维大小明显不等，可见广泛的肌纤维坏死伴吞噬现象，内核纤维增多，有束周萎缩现象（图 30-34），肌间质增生。皮肤活检示表皮萎缩，真皮乳头消失，真皮小血管周围有少量淋巴细胞和单核细胞浸润，皮肤附件正常，胶原纤维增生不明显。病理诊断为皮肌炎。

确诊后给强的松 40mg，qd，3 个月后减量至 40mg，隔日 1 次，数日后肌无力加重，伴低热，再次将强的松加至 40mg，qd。肌力恢复接近 5 级，以后改为强的松 30mg，qd，一年无复发。

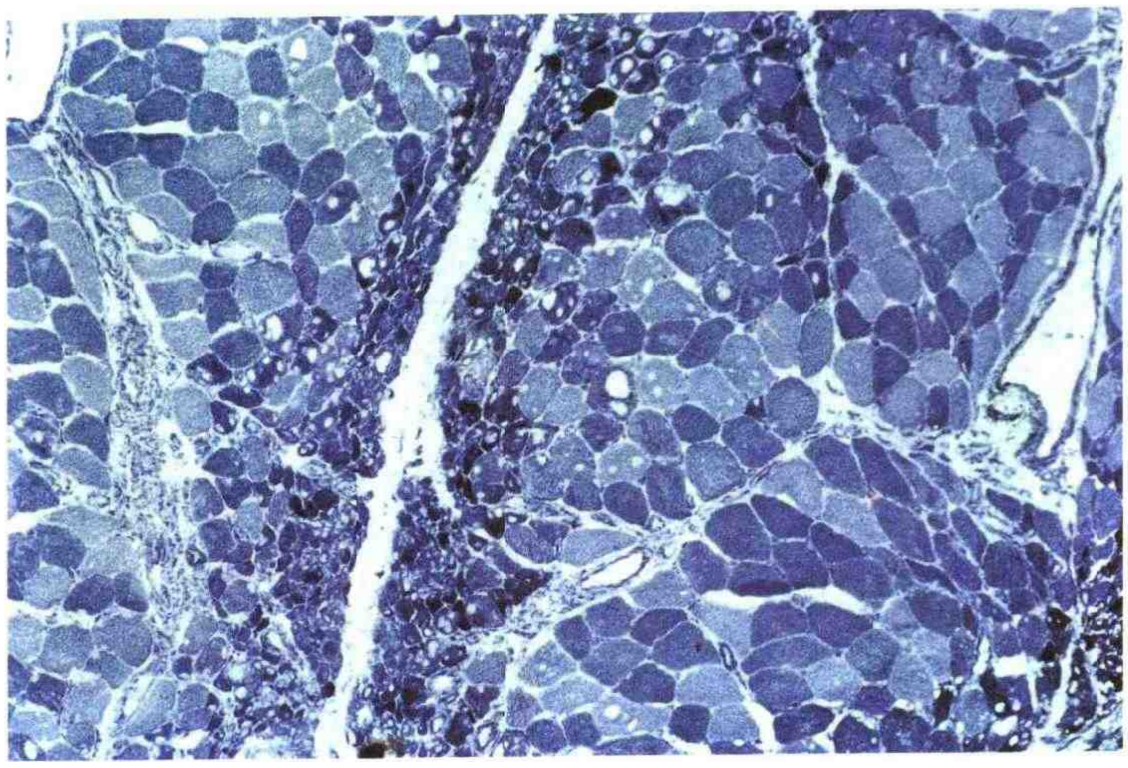


图 30-34　皮肌炎的束周萎缩　NADH×99

讨论　本例患者临床表现比较复杂，有肌无力、皮肤损害、蛋白尿、关节肿痛，曾诊断为硬皮病，但通过肌肉活检证实肌肉有坏死性炎症改变，再次皮肤活检显示为非特异性的皮肤损害，胶原纤维增生不明显，不支持硬皮病，符合皮肌炎的皮肤损害。PM/DM 可以合并硬皮病，称为重叠综合征。临床上皮肌炎的皮肤损害有时与硬皮病难以区别，皮肤活检发现胶原纤维增生和皮肤纤维化支持硬皮病的诊断。肾脏损害有时可见于严重的 PM/DM，主要表现为蛋白尿，免疫抑制治疗可使其迅速消失。本例患者起病初期肌肉损害被忽视了，加之出现蛋白尿，被误诊为硬皮病。应用免疫抑制治疗后，一度取得较好疗效，但由于免疫抑制剂减量过快，导致多次复发，使病情迁延，教训深刻。

（焉传祝）

病例 3

病历摘要　女性，22 岁，于 1998 年 8 月 19 日来诊。患者 1 年前发现左小腿后内侧腘窝下有一皮下包块，当时约为 2cm×2.5cm 大小，逐渐长大，仅在行走多时，该部稍感发酸不适。一个月前，当地医院检查发现该包块质硬，无明显压痛，考虑“肿瘤”而行手术探查，术中发现左腓肠肌深部有一肿块约 5cm×6cm×11cm，切开筋膜后见该肌上端部分组织“变性”及“变硬”，并与正常肌纤维黏连，经分离黏连后，切取少许“变性”肌组织送病理检查。切下的病变肌组织呈灰红色，然后缝合切口。

查体发现　左小腿后外侧腘窝以下扪及一 5cm×6cm×9cm 纵行肿块，质较硬，无明显压痛，仅在外科愈合良好的切口上端邻近有轻度压痛。其余内科及神经系统检查未见异常。

实验室检查　血清抗平滑肌抗体（+），抗核抗体（核周型）（+），抗线粒体抗体（-），抗横纹肌抗体（-），CK、CK-mb 及 LDH 均在正常范围。左下肢放射片检查无异常。

肌活组织病理检查（HE）　纵切面示多数肌纤维横纹消失，肌纤维间散在及灶性淋巴细胞浸润，小血管周围有大量淋巴及少量大单核及浆细胞浸润。有的肌纤维深染呈透明

变性及坏死。肌纤维间结缔组织显著增生。横切面示肌纤维直径大小不一，肌纤维间淋巴细胞浸润。肌间质中血管壁增殖变厚（图 30-35、36）。

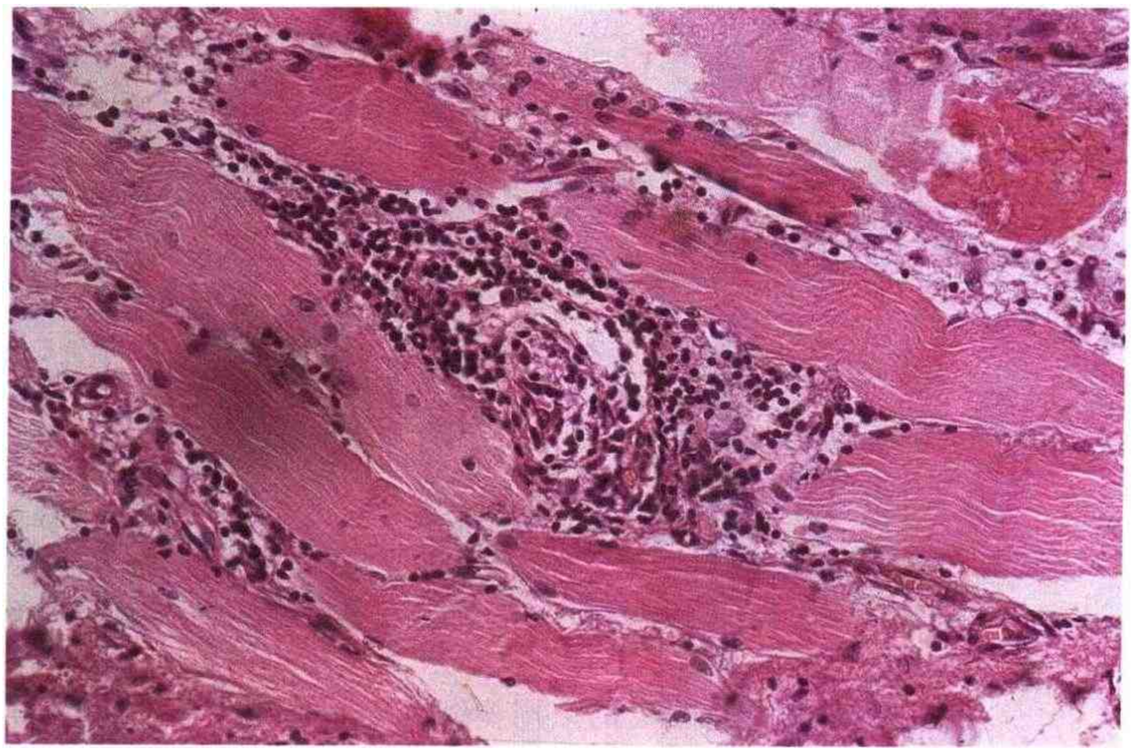


图 30-35 纵切面示肌纤维间血管周围大量炎细胞浸润，以淋巴及大单核为主 HE×200

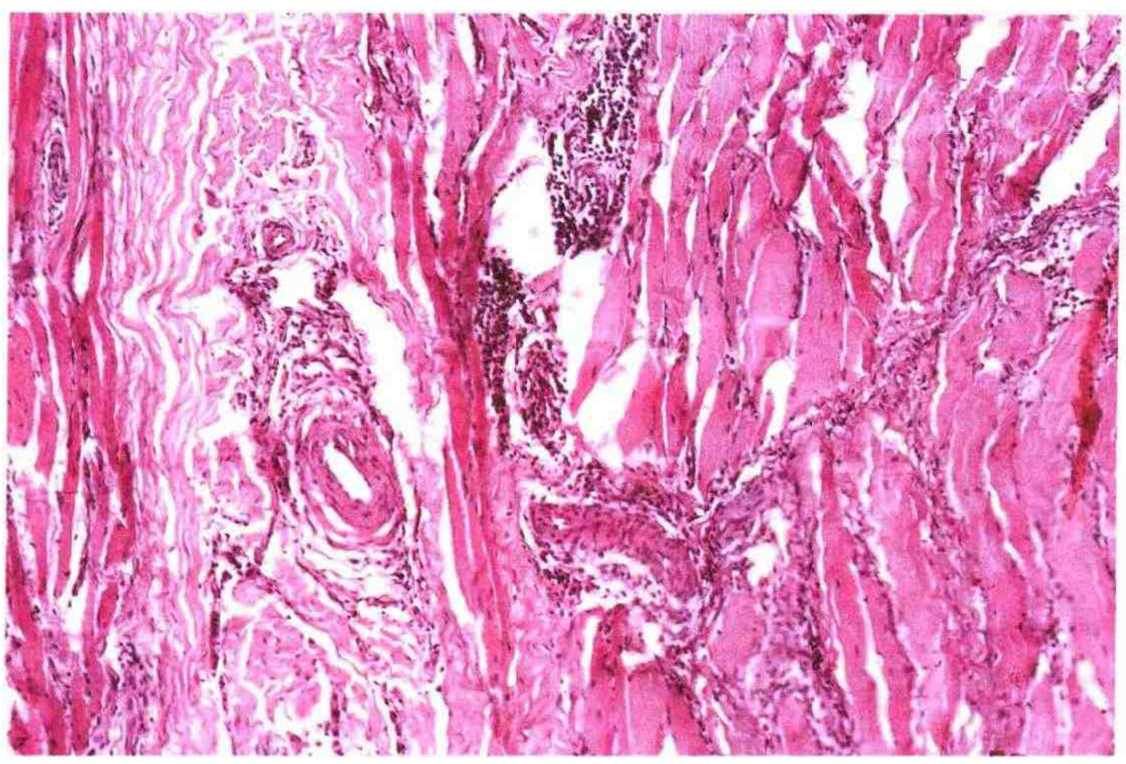


图 30-36 肌纤维间炎细胞浸润及结缔组织增生 HE×200

治疗经过 自来诊后开始每晨口服强的松 40mg/d,共 4 周,以后减为 30mg/d,共 2 周。复查左小腿肿块缩小变软,已扪不出清晰的界限,局部行 EMG 示肌源性损害。继续口服强的松 30mg/d,2 周,以后减为 10mg/d,共 2 个月停药。复查腿部病变已消失,行走正常,经两年随访观察未见复发。最后诊断:局灶性结节性肌炎(localized nodular myositis)。

讨论 本例由肿块切除的肌组织活检病理改变主要为大量肌纤维间炎细胞浸润，肌束膜及肌内膜血管周围也为炎细胞围绕,加以大量坏变的肌纤维已被增生的纤维结缔组织所替代,故符合局灶性结节性肌炎的诊断(Banker 1986)。本病一般并无见于 PM/DM 的肌纤

维坏死及吞噬现象，也不易出现肌纤维再生。病理诊断应注意和下述疾病鉴别：①增生性局灶性肌炎(proliferative focal myositis)：本病临床上可有无痛性质硬包块，但病理改变主要累及骨骼肌的间质组织包括肌外膜、肌束膜和肌内膜，尤其后两者增生变厚显著，并可见大量成纤维细胞，且可导致肌纤维受压而萎缩，但无明显炎性浸润；②局灶性骨化性肌炎(localized myositis ossificans)：本病累及肌组织及筋膜等软组织，一般无炎性反应，患者病变区域疼痛显著；③局灶性肌炎(focal myositis)：本病多累及一个肢体或部分骨骼肌，且进行性发展，最后可累及全身，临床以肌肉无力及消瘦为主要表现。病理改变和炎症性肌病包括PM/DM相似，如可查见肌纤维炎细胞浸润、吞噬反应及再生等，但肌肉无包块或结节现象。

（李大年）

第五节　包涵体肌炎与遗传性包涵体肌病

包涵体肌炎（inclusion body myositis，IBM）是一种慢性炎症性肌病。其主要病理特点是肌浆或肌核内有管状细丝包涵体。1971年Yunis首先使用这一名称。1978年Carpenter对14例IBM的临床病理特点进行了总结，并正式确立了IBM为一独立疾病。1995年Griggs等发表了专题文章，提出了IBM的临床和实验室诊断标准，进一步确定了IBM的临床病理概念。1993年Askanas等将临床病理表现与包涵体肌炎极为相似，但肌肉活检病理缺乏炎症细胞浸润的一组镶边空泡肌病称为遗传性包涵体肌病（hereditary inclusion - body myopathy，h - IBM）。由于包涵体肌炎多为散发性，因此人们习惯称散发性包涵体肌炎（sporadic inclusion - body myositis，s - IBM），以便于与h - IBM区别。

一、病因和发病机制

s - IBM确切的发病机制至今未明。Chou曾怀疑包涵体为一黏病毒产物，且后来发现该包涵体能与麻疹病毒抗体结合，但有关s - IBM与病毒感染间的关系至今未得到肯定。

Arahata采用免疫电镜方法对s - IBM的免疫机制进行研究，结果发现s - IBM中单核细胞对非坏死纤维的侵入以及肌内膜的单核细胞浸润均较PM、DM和DMD多见。提示s - IBM可能与自身免疫异常有关。

Oldfors对s - IBM线粒体DNA（mtDNA）的分析研究中发现，约有47%的s - IBM有多发性mtDNA缺失。mtDNA的这种改变不能用年龄或继发于炎症等因素来解释。DiMauro认为s - IBM出现多发性mtDNA缺失可能由核DNA与mtDNA间的联系中断所致，并认为线粒体的这一改变在肌肉变性和无力的病因方面起着重要作用。

在s - IBM的发病机制研究中，肌核的改变尤其是核基质的改变越来越受到重视。Nonaka提出在伴有镶边空泡的肌病中如s - IBM、DMRV、眼咽型肌营养不良、Sjögren综合征等，往往同时有显著的肌核改变，表明两者在病理生理机制方面存在某些联系。Karpati通过超微结构观察发现肌核内管状细丝包涵体、核崩解以及由此形成的镶边空泡等s - IBM特征性病理改变均与肌核有关。

Askanas等采用金免疫定位的方法在空泡纤维内发现多种类似于Alzheimer病患者脑内出现的异常蛋白质。这些蛋白质包括β淀粉样物质、β淀粉样物质前提蛋白、泛蛋白（ubiquitin）、朊蛋白（PrP）、Tau蛋白、α - 抗凝乳蛋白酶（α - antichymotrypsin）及载脂蛋白E

(ApoE)，PrP－mRNA和β－APP－mRNA也增加。一些mRNA的过度表达和异常蛋白的产生提示肌核DNA有异常。

总之，一旦肌核改变做为s－IBM的起动病因得到证实，那么s－IBM的炎症性改变就可能是一种继发反应。

二、病　　理

光镜下s－IBM的主要肌肉病理改变为：①镶边空泡（rimmed vacuoles）或衬里空泡（lined vacuoles)。这种空泡常位于肌膜下或肌纤维中央，呈圆形、多角形或不规则形，直径为2～25μm。HE或MGT染色可见空泡边缘有颗粒状嗜碱性物质沉积，镶边或衬里空泡即由此而得名（图30-37)；②肌肉膜炎细胞浸润或单核细胞侵入非坏死纤维（图30-38)；

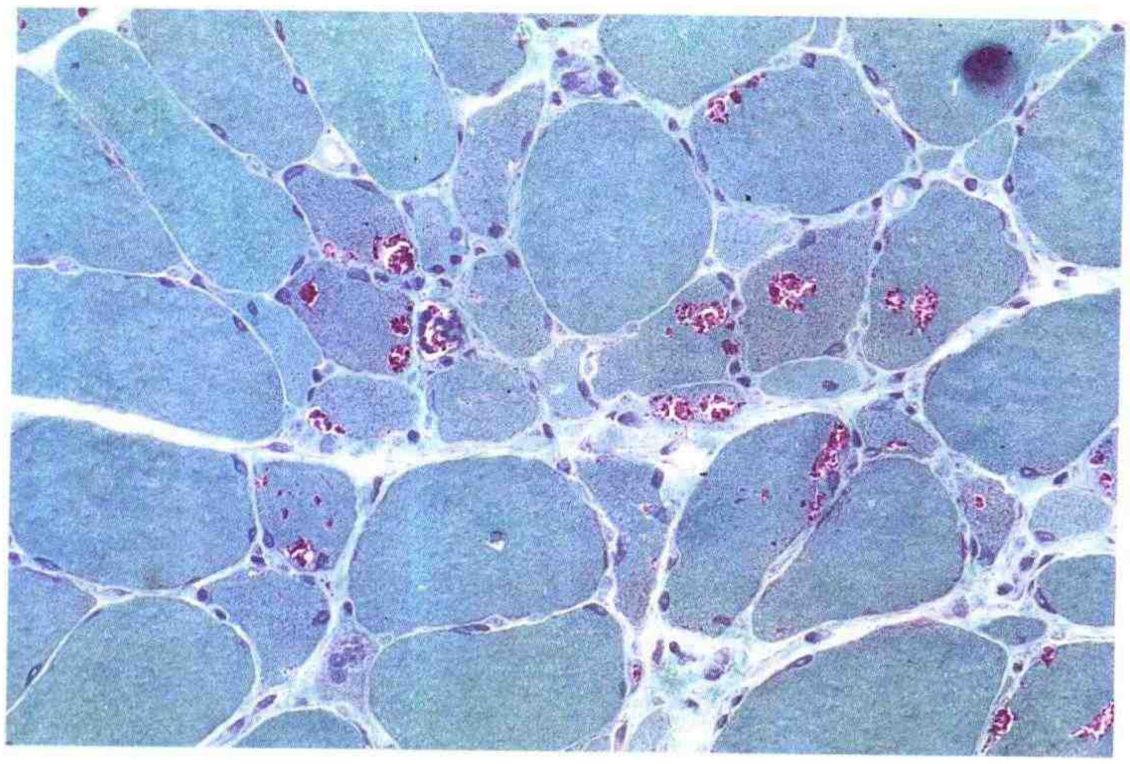


图30-37 镶边空泡，空泡内充满红染物 MGT×300



图30-38 单核细胞侵入非坏死纤维 HE×240

③成群的萎缩纤维，平均每低倍视野下可见2群；④嗜酸性包涵体，为一圆形包涵体，HE染色着红色，常位于镶边空泡的周围（图30-39），每张切片一般不超过3个。以上4种病理改变的出现频率依次为100%、96%、92%和58%，前3种的出现率为88%，4种同时出现仅为46%。其他病理改变包括单个肌纤维坏死，肌核大而疏松，肌膜下肌浆内嗜碱性颗粒聚积以及刚果红染色，荧光显微镜下观察可发现染成桔黄色的淀粉样物质。

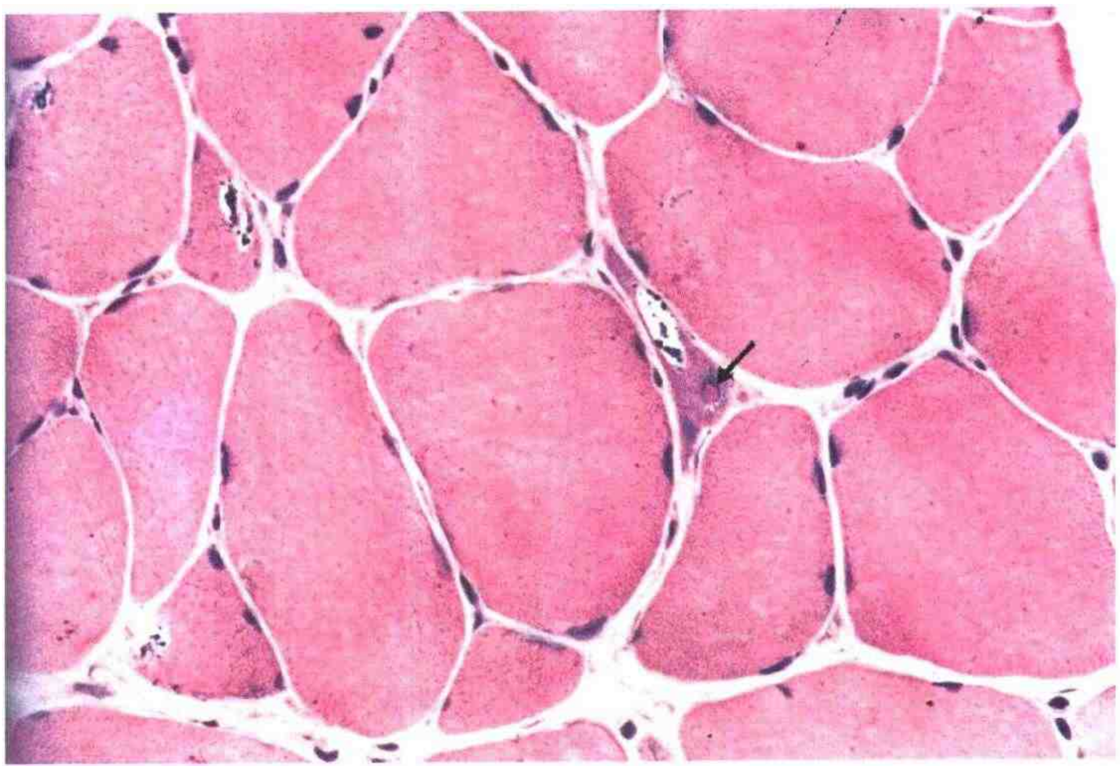


图30-39 含镶边空泡肌纤维的胞浆内可见圆形嗜酸性包涵体（红染）HE×600

电镜下可见镶边空泡内充满大量髓样物质和颗粒细丝结构（图30-40）。s-IBM特征性的超微病理改变为肌浆或肌核内有管状细丝包涵体（tubulofilamentcontaining inclusions），这种包涵体由盘绕的双股细丝组成，细丝外径10~20nm，内径6~8nm，长为1~5μm（图30-41，42）。有时其上可见5nm宽的横纹。细丝可以呈相互平行或向心性排列，也可以杂乱无序，其周边常包绕糖原颗粒、不规则的髓样结构、膜碎片及其他细胞器分解产物。在胞浆内还可以见到一种直径6~10nm的淀粉样纤维和絮状无结构物质聚集（图30-43）。电

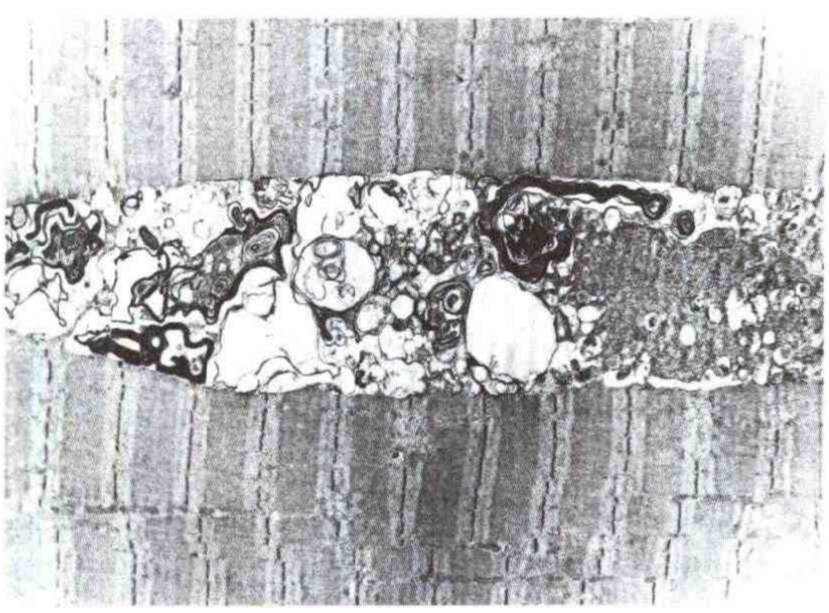


图30-40 电镜下可见镶边空泡内充满大量髓样物质和颗粒细丝样结构 EM×5 000

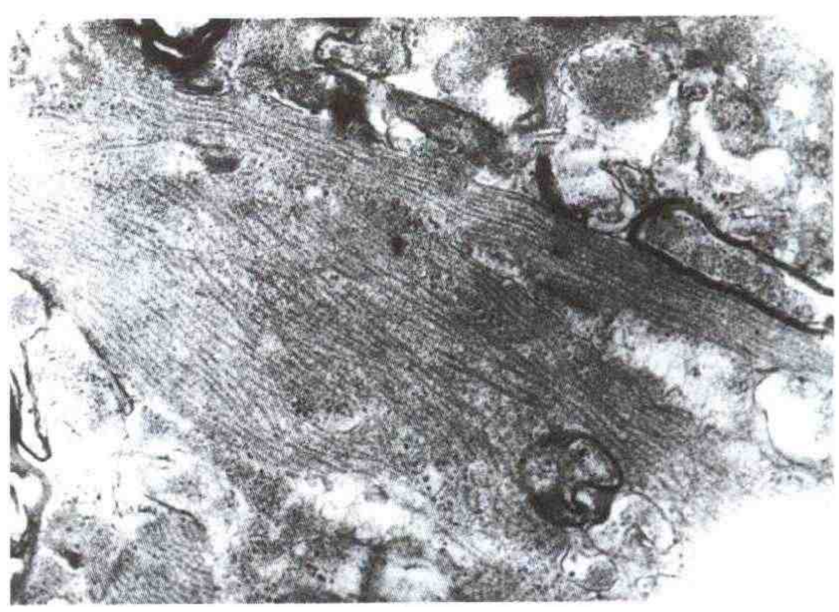


图30-41 肌浆内管状细丝包涵体 EM×28 000

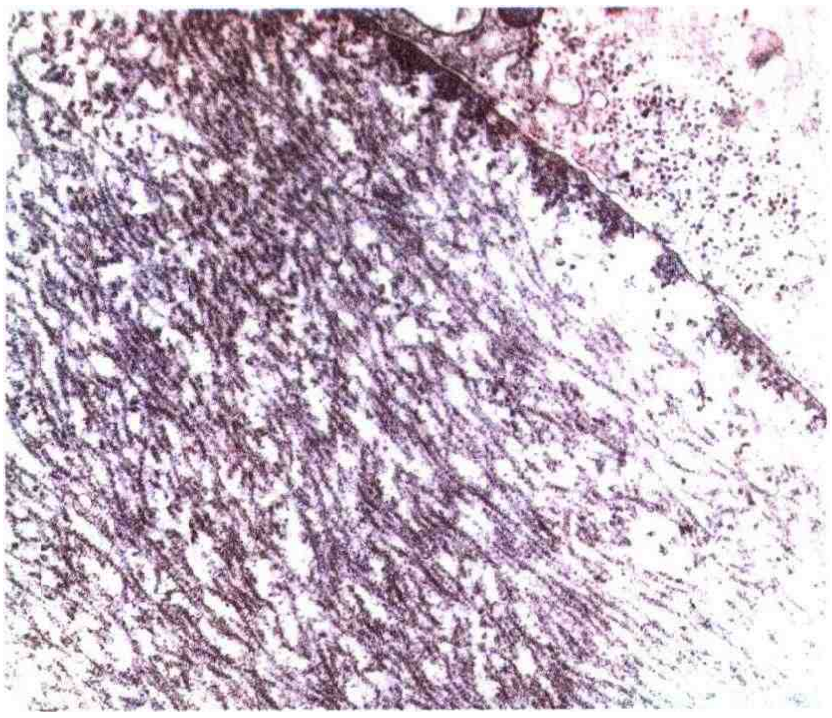


图 30-42 肌核内管状细丝包涵体 ×30 000



图 30-43 肌浆内淀粉样丝包涵体 ×20 000

镜下寻找包涵体并不容易，应先做半薄切片在光镜下定位（图 30-44），至少需选 3 个空泡纤维，经仔细观察才能发现包涵体。线粒体的改变包括数量增多及嵴内晶体样包涵体形成。Arahata 和 Engel 应用免疫电镜研究发现，s-IBM 中单核细胞对非坏死纤维的侵入现象常见，被侵入的非坏死纤维胞浆和肌原纤维常常受挤压而被部分取代，严重时可导致整个肌纤维破坏。



图 30-44 肌浆内包涵体半薄切片（8μm），甲苯胺蓝染色×600

三、临床表现

s-IBM 临床并不少见，约占特发性炎症性肌病的 15%~28%，男性好发，男女比例为 3:1。多在 50 岁后起病，但可以早至 20 岁起病。Lotz 报告的平均发病年龄为 56.1 岁。Chou 和 Eisen 报告 20~30 岁和 60~70 岁是其发病的高峰年龄段，分别占全部病例的 20% 和 50%。我国目前仅有不足 10 例病例报告，但这并不一定说明我国 s-IBM 少见，很可能与临床医生对该病认识不足和肌肉活检不够普及有关。

s-IBM 起病隐匿，缓慢进展，70% 的患者首发症状为下肢近端无力，也可以下肢远端、上肢或四肢均匀无力起病。肌无力可对称或不对称，随着病情进展，远端肌无力可达 50%，但仅有 35% 其远端无力的程度达到或超过近端无力。部分病人的肌无力和肌萎缩可局限于某些肌群，如胸锁乳突肌、上肢肌群、下肢股四头肌等。最易受累的肌肉是肱二头肌、肱三头肌、髂腰肌、股四头肌和胫骨前肌，指、腕伸肌早期容易受累，而三角肌、

胸大肌、骨间肌、颈屈肌、腓肠肌及趾屈肌受累较轻。约20%的患者颈部肌群受累，1/3的患者可有面肌受累，以眼轮匝肌为主。吞咽困难较常见，约30%的患者就诊时已出现吞咽困难，后者多由食管上段和环咽部肌肉功能障碍所致。腱反射常减低，尤以膝、踝反射减退最为常见。当合并周围神经病变时可有感觉障碍。20%的患者有肌肉疼痛，若同时有吞咽困难，临床与多发性肌炎很难区别。

肌电图检查　s-IBM的EMG特点与PM/DM相似，表现为异常自发性活动增多，短时程运动单位电位和多相波增多。所不同的是s-IBM长时程和短时程运动单位可在同一块肌肉同时出现，后者被称为混合电位（mixed potentials）。

血清肌酶检查　s-IBM的血清CK水平可正常或轻度增加，一般不超过正常值的10~12倍。

四、诊断与鉴别诊断

1995年Mendel等总结了近来的研究成果，提出了如下诊断标准。

1. 临床表现

1）病程>6个月；

2）起病年龄>30岁；

3）无力，必须累及上肢和下肢的近端和远端，患者至少有下述表现之一：①屈指无力；②屈腕无力较伸腕无力明显；③股四头肌无力（等于或小于4级）。

2. 实验室特征

1）血清CK不超过正常值的12倍；

2）肌活检：①炎症性肌病伴单核细胞对非坏死纤维的侵入；②空泡纤维；③下述二者之一：（a）肌细胞内淀粉样物质沉积（需用刚果红染色荧光显微镜下观察）；（b）电镜下发现15~18nm的管状细丝包涵体。

3）EMG符合炎症性肌病的特点（但常见长时限电位）。

3. 家族史　少数患者有家族史。

s-IBM的诊断标准

1. 确诊的s-IBM　患者表现所有肌活检病理特征。s-IBM一经肌活检病理确诊，任何临床表现和其他实验室检查均不能将其否定。

2. 疑似s-IBM（probable-IBM）　如果患者仅具备了s-IBM炎症性病理改变的诊断标准，即有单核细胞对非坏死纤维的侵入，加之符合临床表现1，实验室检查符合2. 中的1）、3）则为疑似s-IBM。

s-IBM主要应与慢性多发性肌炎、ALS、进行性脊髓性肌萎缩、慢性GBS和一些晚发性远端性肌病相鉴别。

五、治疗及预后

对类固醇激素治疗无效是s-IBM区别于PM/DM的重要临床特征。尽管类固醇治疗能减少s-IBM患者肌肉内炎细胞的浸润，降低血清CK水平，但镶边空泡纤维和嗜刚果红物质均增加，临床肌无力加重或仅有轻微改善。这进一步表明s-IBM炎症浸润可能只是继发性。静脉注射免疫球蛋白（IVIG）可使部分s-IBM患者肌无力和吞咽功能改善，

生活能力提高，但改善的程度有限。

s-IBM预后不佳，Lotz对28例患者平均随访72个月，结果表明s-IBM呈缓慢进行性发展，有6例患者起病15年后生活已不能自理，1例10年后卧床不起，12年后死于呼吸、心力衰竭。

六、遗传性包涵体肌病

自1993年Askanas提出遗传性包涵体肌病（h-IBM）这一名称后，有关h-IBM、s-IBM和远端型肌病之间的关系引起了广泛兴趣，由于这3类肌病的共同病理特征是肌纤维内镶边空泡形成，因此在疾病概念和临床病理诊断上一直存在很多争论。

1997年地中海肌学协会主办了h-IBM专题研讨会，会议讨论结果一致认为h-IBM应包括三个方面的含义：①肌活检病理发现有镶边空泡和肌核内包涵体形成，与s-IBM相似；②肌活检病理无炎症细胞浸润，此点可资与s-IBM鉴别；③有家族遗传特征，可为常染色体显性或隐性遗传方式。发生在波斯（伊朗）犹太人中的镶边空泡肌病（rimmed vacuole myopathy）是经典的h-IBM。根据这一定义，h-IBM还应包括一些远端型肌病，如日本报告的伴镶边空泡的远端型肌病（distal myopathy with rimmed vacuole，DMRV）、瑞典报告的Welander型远端肌病和芬兰报告的芬兰型（Finnish type）远端肌病或胫骨前肌肌营养不良（tibial muscular dystrophy）。

s-IBM和h-IBM的肌肉病理改变除了后者无炎症细胞浸润外，在包涵体细胞化学特性方面也存在不同。Askanas等研究发现能与磷酸化神经丝特异性结合的SMI-31单克隆抗体可同时标记s-IBM和h-IBM的包涵体细丝（PHF），而另一种单克隆抗体SMI-31仅能与s-IBM的包涵体细丝结合，而与h-IBM几乎不结合。

此外，s-IBM的肌活检标本经刚果红染色，通过荧光显微镜下观察，可发现染成桔黄色的淀粉样物质，而在h-IBM却很少发现刚果红染色阳性的淀粉样物质。这些细胞化学方面的不同特点可资对s-IBM和h-IBM进行鉴别。

临床病例讨论

病历摘要　男性，58岁，因进行性四肢无力伴言语不清15年于2000年10月入院。患者于1984年8月无明显诱因出现声音嘶哑，当时症状轻微，不伴其他不适，未在意。1985年4月自觉声音嘶哑加重，同时感双下肢乏力，表现为行走速度慢，不能踮脚尖和跳跃，伴言语不清、饮水呛咳、眼睑闭合不全，无发热、头痛、头晕、耳鸣，无肢体麻木及大小便障碍，前去长春白求恩医科大学附属医院住院检查，经专家会诊，诊断为慢性多发性神经根神经炎，给予维生素类药物治疗20余天，症状无改善，四肢无力进行性加重，于1987年8月在南京某医院就诊，并行腰穿、肌电图检查，仍诊断不清，最后按慢性格林巴利综合征给予维生素、激素治疗1月，效果不明显。上述症状逐年加重，肌无力以下肢为主，至1993年后逐渐出现行走常跌倒，蹲位时不能自行站立，上楼梯困难，双上肢持物、写字、穿衣亦感费力，口角流涎。于1993年、1995年两次去某总医院住院检查，诊断为进行性肌营养不良，予维生素及能量合剂治疗2个月，无明显效果出院。近3年不能行走，站立及翻身困难，偶有大便失禁，生活不能自理，门诊以慢性格林-巴利综合征收入某总医院住院。患者自发病以来无精神异常及明显智力改变，无腰部束带感及“肉

跳”现象。

入院后体检　血压110/80mmHg。一般情况尚可，神志清，言语不清，反应灵敏，双眼球外展不全，角膜反射消失，辐辏反向迟钝，双眼睑闭合不全，示齿、吹口哨及鼓腮不能，软腭动度差，咽反射迟钝。胸锁乳突肌、颈伸肌、颈屈肌、斜方肌、胸大肌、三角肌、肱二头肌、双手骨间肌、股四头肌萎缩明显。胸锁乳突肌、颈伸肌、颈屈肌肌力均差，双上肢肌力Ⅲ－Ⅳ级，双下肢肌力Ⅱ级，远端重。肌张力正常，深浅感觉无异常，双上肢腱反射弱，膝、跟腱反射消失，病理反射未引出。心肺及腹部检查无异常发现。

入院后腰穿脑脊液常规及生化正常，肌酶及血沉正常，肌电图检查示神经原性损害。头颅MRI、心电图未见异常。

肌活检病理检查　肌肉（右肱二头肌）：所取肌组织大部分被脂肪组织取代，残存的肌纤维大小不等，萎缩纤维多为圆形或小角形，可见核袋形成，部分肌纤维内（2%～3%）有典型的镶边空泡（图30-45），肌间质可见灶性炎性细胞浸润，电镜下未能查见包涵体（肌组织成分太少）。



图30-45　镶边空泡　MGT×300

腓肠神经活检　神经纤维数量大致正常，有髓纤维轻度减少，薄鞘纤维，小直径有髓纤维比例增加（图30-46），少数轴突肿胀、变性，未见炎细胞浸润。

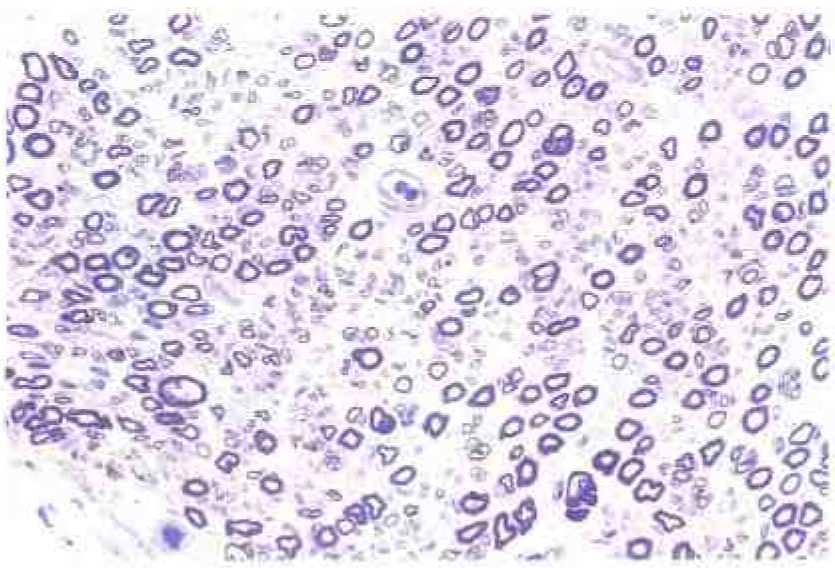


图30-46　腓肠神经有髓纤维密度轻度减少　甲苯胺蓝染色×400

讨论　本例患者病史15年，以吞咽困难、言语不清和双下肢远端无力起病，病情进展极为缓慢，逐渐累及上肢和面部肌肉，四肢腱反射减低或消失，曾在多家医院诊断为慢性格林巴利综合征和进行性肌营养不良，但整个病史中无感觉症状，脑脊液蛋白不高以及激素治疗无效均不支持慢性格林-巴利综合征的诊断，血清肌酶正常也不支持进行性肌营养不良。本例患者最后经肌活检发现镶边空泡和灶性炎细胞浸润，符合包涵体肌炎的病理改变，光镜和电镜下未能查见包涵体与肌肉严重萎缩，所剩肌组织太少有关。本例患者长期误诊的主要原因是对包涵体肌炎的认识不够，如果在鉴别诊断时想到有包涵体肌炎的可能，及早行肌肉活检，发现典型肌肉病理改变，诊断并不困难。患者肌电图表现为神经源性损害是导致临床误诊的另一个原因。一般而言，肌肉活检不能鉴别神经源性损害的部位，因而肌电图提示神经源损害时，肌活检并不是必要的。但有一些肌病，尤其是远端受累为主的肌病，可以表现为神经源性的肌电图改变，此外，神经源性损害可同时合并肌源性损害，此种情况下肌肉活检对鉴别诊断极为重要。本例患者同时合并周围神经病变也给临床诊断增加了难

度。Mendell 报告包涵体肌炎患者发生周围神经病的机会增加，其机制不清。本例患者腓肠神经活检提示有中等程度的脱髓鞘过程，但临床并无感觉症状和体征，可能与髓鞘再生活跃有关。病理无雪旺氏细胞增生和洋葱头样结构形成也不符合慢性格林巴利综合征的诊断。

（焉传祝）

第六节 线粒体脑肌病

线粒体脑肌病（mitochondrial encephalomyopathy）是指原发的由于线粒体遗传物质缺陷引起细胞内线粒体的结构与功能异常，导致细胞呼吸链及能量代谢障碍的一组多系统疾病。此病于 1962 年由 Luft 首次采用改良 Gomori Trichrome 染色（MGT）发现肌纤维中有破碎红纤维（或不整红边纤维）（ragged red fiber，RRF）并诊断首例线粒体肌病以来，继而发现此类线粒体疾病也可同时累及中枢神经系统，引起多种线粒体脑肌病的临床综合征。

一、病因及发病机制

从目前对本病的研究来看，认为本病是在线粒体上有着各种不同的功能异常，并由此导致临床表现多样性。已知在线粒体不同结构部位含有不同的酶系统，如外膜含有细胞色素 C 还原酶、脂肪酸辅酶 A 连接酶及单胺氧化酶；外室中含腺苷酸激酶和核苷二磷酸激酶；内膜含氧化磷酸化系统的酶类和呼吸链（即电子传递系统）。氧化磷酸化要有电子传递。氧化磷酸化系统的酶类包括三磷酸腺苷合成酶、琥珀酸脱氢酶。呼吸链由黄素蛋白、铁硫蛋白、辅酶 Q 和细胞色素所组成。此外，内膜还含有肉毒碱脂肪酸酰基转移酶。在基质中含有柠檬酸循环酶、脂肪酸氧化酶、谷氨酸脱氢酶以及合成 DNA 及 RNA 的蛋白质结构成分。此外，人类基质中的线粒体 DNA（mtDNA）也是一种遗传物质。正是由于线粒体的结构和功能非常复杂，所以线粒体疾病在发病机理方面的“异源性”和临床表现各异则不难理解。Jackson 等（1995）分析 51 例线粒体肌病和脑肌病，其临床表现同为一种综合征或同属线粒体肌病的临床表现，但生化分析及分子生物学水平上的研究揭示患者在线粒体上的缺陷可以不尽相同。

二、病　理

肌肉的病理改变为病变肌纤维在改良 Gomori 三色染色切片上出现 RRF，琥珀酸脱氢酶（SDH）染色呈阳性深染，SDH 和细胞色素 C 氧化酶（COX）双染出现蓝纤维。SDH 染色还可见到 SDH 染色强阳性血管（strongly SDH - reactive vessel，SSV），后者反映了血管内皮细胞或平滑肌细胞内大量线粒体积聚。COX 染色可见酶活性部分或全部缺失。电镜下可见肌膜下或肌原纤维间大量线粒体积聚，线粒体的大小和形态明显异常，线粒体嵴内出现晶格状包涵体，排列成停车场样结构。此外，线粒体嵴可呈板层样或同心圆样排列，后者外观似“年轮”状。脑的基本病理改变为脑组织呈海绵状，神经元退行性变，脑组织出现灶性坏死，星形胶质细胞增生，继发性髓鞘脱失以及基底节铁质沉积等。

三、临床表现

线粒体脑肌病常见的临床综合征依次分述如下：

（一）线粒体肌病（mitochondrial myopathy）

主要表现为以四肢近端为主的肌无力伴运动耐受不能。任何年龄均可发病，儿童和青年多见。肌无力进展非常缓慢，可有缓解复发。患病几十年后患者仍可生活自理。婴儿线粒体肌病有婴儿致死性和良性两种类型。致死性婴儿肌病多发生在出生后1周，表现为肌力、肌张力低下、呼吸困难、乳酸中毒和肾功能不全，多于1岁内死亡。良性婴儿肌病表现为婴儿期内肌力、肌张力低下和呼吸困难，1岁以后症状缓解，并逐渐恢复正常。

最常见的基因异常为mtDNA3250位点上的突变。生化缺陷主要为酶复合体Ⅰ缺乏，也可有复合体Ⅱ、Ⅲ缺乏。肌活检可见大量RRF，血清肌酶多正常或轻度升高。可有高乳酸血症。

（二）线粒体脑肌病伴高乳酸血症和中风样发作（mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes, MELAS）

是一组以卒中为主要临床特征的线粒体病，呈母性遗传，80%以上的患者20岁以前发病。特征性的临床表现为反复发作的头痛和/或呕吐、皮质盲（偏盲）、偏身感觉障碍。头痛表现为偏头痛或偏侧颅面痛，反复性呕吐可伴或不伴偏头痛。皮质盲是本综合征的一个非常重要的症状，30岁以下枕叶中风的患者中，14%为MELAS。局限性癫痫有时是MELAS中风发作的先兆，为本综合征的特征之一。其他伴随症状有身材矮小、智能低下、肌力减退、感音性耳聋和癫痫发作。

酶复合体Ⅰ缺乏是MELAS最常见（50%）的生化缺陷，此外还可有复合体Ⅲ和Ⅳ缺乏。80%的MELAS在mtDNA3243位点上有移位突变，有些患者在3271、3252、3260、3291位点上也发现了移位突变。MELAS主要的脑病理改变为大脑和小脑皮质、齿状核呈海绵状变性，大脑皮质、基底节、丘脑、小脑和脑干多灶性坏死。大脑皮质假分层状坏死作为缺氧性脑病的病理特征也可见于MELAS。此外脑弥漫性钙化也很常见。由于在脑血管平滑肌、内皮细胞以及神经元细胞内均可见大量异常线粒体集聚，因此目前还不清楚卒中样发作是由脑血管病变还是神经元功能障碍所致。肌肉活检可见RRF和强琥珀酸脱氢酶反应性血管（strongly SDH - reactive vessel, SSV）。脑CT表现为脑白质尤其是脑皮质下白质内多发性低密度灶，基底节对称性或全脑弥漫性钙化。

（三）伴破碎红纤维的肌阵挛癫痫（myoclonic epilepsy with ragged red fiber, MERRF）

为母性遗传方式。40岁以前均可发病，10岁左右起病多见。其主要临床特征为小脑共济失调、肌阵挛或肌阵挛癫痫。母系亲属可呈现部分表现型，如仅有耳聋或癫痫（包括失神发作、失张力发作和强制阵挛发作。伴随症状可有身材矮小、精神运动发育迟缓、神经性耳聋、视神经萎缩、眼肌瘫痪、颈部脂肪瘤、周围神经病、心脏病和糖尿病。

MERRF的生化缺陷多数为酶复合体Ⅳ缺乏，其次为酶复合体Ⅰ和Ⅳ缺乏。80%的MERRF患者在mtDNA8344位点上有移位突变。脑病理改变主要累及小脑齿状核、红核、壳核和Luys体。肌肉的主要病理改变为RRF和SSV，后者反映线粒体在血管内皮和平滑肌细胞内聚集。血或脑脊液乳酸水平可升高。颅脑CT可见脑萎缩。

（四）Kearns - Sayre综合征（KSS）及Pearson综合征

KSS多在20岁以前发病，多为散发，除眼外肌瘫痪外伴视网膜色素变性和/或心脏传导阻滞，还可出现身材矮小、神经性耳聋和小脑性共济失调。Pearson综合征为一组婴儿非神经系统紊乱症状，包括全血细胞下降，胰外分泌功能紊乱，肝功异常，可有肾功能衰竭，幸存者后期出现KSS表现。此二综合征的遗传基础为mtDNA大量重复。

（五）慢性进行性外眼肌瘫痪（chronic progressive external ophthalmoplegia，CPEO）

可为家族性或散发性，家族性发病的遗传方式目前尚不能完全确定，部分为母性遗传，也可以是常染色体显性遗传。任何年龄均可发病，但20岁以前发病者多见。临床表现为眼球运动障碍、眼睑下垂、短暂复视，多伴有易疲劳和肢体近端无力。肌活检病理可见大量RRF和细胞色素氧化酶（COX）缺失。电镜下可见肌膜下大量异常线粒体集聚，线粒体嵴异常和嵴内类晶体样包涵体形成。脑脊液检查可有乳酸增高和蛋白升高。国内学者研究证实mtDNA有杂合缺失，另经DNA测序证实mtDNA10909位点产生一个新的PvuⅡ酶切位点，且由单个碱基置换，认为是一新的点突变（陈清棠等，1996），采用蛋白A胶体金法（PGA）标记及免疫电镜观察，发现肌肉组织中与线粒体酶复合体Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ及Ⅳ结合的金粒子，其程度减少，提示线粒体内呼吸链中的酶复合体活性降低（宋东林等，1996）。

（六）Leigh病

又称亚急性坏死性脑脊髓病（subacute necrotizing encephalopathy）。为家族性或散发性线粒体脑肌病。部分为母性遗传，部分为常染色体隐性遗传。于出生后6个月至2岁内发病。典型症状为喂食困难、共济失调，肌张力低下，精神运动性癫痫发作以及脑干损伤所致的眼睑下垂，眼肌瘫痪，视力下降和耳聋。临床上见到幼儿出现反复发作的共济失调，肌张力降低，手足徐动及呕吐症状应考虑此病。本病5%的基因异常与MERRF相同，为mtDNA8344和8993位点突变。脑损害分布和病理特征与Wernicke脑病非常相似，但比Wernicke脑病更广泛，表现为丘脑、基底节、中脑、脑桥、延髓和脊髓双侧对称性海绵状改变伴髓鞘脱失、胶质和血管增生，周围神经可有脱髓鞘性改变。与Wernicke脑病不同的是乳头体很少受累。肌肉活检除电镜下可见线粒体增多外无其他异常。脑CT和MRI常可发现基底节和脑干病变。血和脑脊液乳酸水平几乎均增高。

（七）Leber遗传性视神经病（Leber hereditary optic neuropathy，LHON）

是指青春期或成年起病的急性或亚急性遗传性视神经萎缩。1871年由Leber首次报道。男性好发，任何年龄均可发病，通常为20～30岁。临床表现为急性或亚急性中央视野缺损。开始为单眼视物不清，数周或数月后双眼均受累，视力损害通常较重，可致全盲。早期可有视神经盘水肿，萎缩期后视盘变苍白。LHON的一个显著特点是即使严重的中央视野缺损时，瞳孔对光反应仍存在。视力减退多为持续性，但相当一部分患者可有客观的视力改善，有些甚至是戏剧性的。除了视觉症状外，还可有中枢神经的症状和体征、周围神经病和心脏传导阻滞。

LHON的主要生化缺陷是复合体Ⅰ缺乏，基因异常为mtDNA11778位点上的移位突变，此外还有14484和3460点突变的报告。LHON的主要病理改变是视神经和节细胞层变性而不伴明显的炎症过程，外侧膝状体的6层均有明显的跨神经元变性（transitional degeneration）。肌肉活检无RRF和SSV以及其他酶组织化学异常。

（八）Wolfram综合征

主要临床表现是青少年发病的糖尿病和耳聋，此病具有发病年龄不定，程度不一，累及多器官和母系遗传特点。遗传基础为 mtDNA 中 tRNA 亮氨酸（leu）基因的 3243 位点发生 A→G 碱基置换。此病患者与 MELAS 综合征的表型突变一致。

四、诊断及鉴别诊断

根据特定的症状和体征组合构成的临床综合征、脑 CT 和 MRI 的一些特征性改变以及母性遗传的家族史是提示线粒体疾病的重要的线索。肌肉活检是诊断线粒体疾病的又一重要手段。有诊断价值的病理改变包括 RRF、细胞色素氧化酶缺失和 SSV。血和脑脊液内乳酸和丙酮酸水平测定是筛选线粒体疾病重要的实验室检查。

mtDNA 分析是诊断线粒体疾病最可靠的方法，目前已经发现 30 种以上的 mtDNA 突变，采用多重 PCR/等位特异性寡核苷酸探针斑点杂交和长片段 PCR 方法可一次性检测多个已知位点 mtDNA 突变。有些患者还可采用生物化学方法检测线粒体生化的异常变化，这对深入探讨本病诸如线粒体酶复合体活性的改变等有重要作用，但需在有条件的分子生物学实验室进行。

对单纯性线粒体肌病应注意与脂质沉积性肌病、糖原累积病、多发性肌炎及肌营养不良症相鉴别；有眼外肌瘫痪者应与重症肌无力及癌性眼肌病相鉴别；其他各种综合征如 MELAS 及 MERRF 等均应和与其临床表现相似的疾病谨慎区别。

五、治疗及预后

对于线粒体疾病，目前尚无特别有效的治疗措施。一般可采用：①辅酶 Q_{10}，肌内注射或口服；②大剂量 B 族维生素如 B_1、B_2、B_6 等可改善症状；③能量制剂如 ATP、辅酶 A 等；④二氯乙酸钠 12.5～100 mg/（kg·d）口服；⑤呼吸链酶复合体Ⅱ＋Ⅲ缺陷可用维生素 K_3 加维生素 C 治疗。

临床病理讨论

病历摘要　先证者，男性，19 岁，学生。发作性双眼上视、四肢抽搐伴意识丧失，1 年内共发作 5 次，发作间隔时间逐渐缩短。初次发作后就诊检查发现双瞳孔散大，对光反射迟钝，双眼黑朦，4 小时后恢复正常。给予苯妥英钠 0.1g 每日 3 次口服。后来癫痫发作以强直阵挛为主，伴意识丧失，每次发作持续数分钟至 1 小时不等。查体：青年男性，身高 174cm，营养发育良好，神志清，智力正常。脑神经外观：左眼外斜视，内收欠佳，无复视，眼底正常。双鼻唇沟等深，伸舌居中，软腭动度良好，咽反射存在。四肢近端肌力Ⅳ～Ⅴ度，双手握力欠佳，肌张力正常，腱反射等叩，感觉及共济运动良好，未引出病理征。辅助检查：CT 检查示双基底节钙化，脑电图轻度异常，血肌酶正常，铜蓝蛋白、血清铜、钾、钠、氯、钙、磷、镁均正常范围。安静状态血乳酸（BLA）为：4.4mol/L，高于正常范围（0.3～1.6mmol/L）。空腹血糖正常。

先证者之母 47 岁，工人。自 36 岁开始出现双小腿抽搐伴头痛、头晕、恶心及呕吐。发作性四肢抽搐伴意识丧失，持续约 4～5 分钟停止。此后约每 3 个月出现类似发作 1 次。曾有癫痫发作连续状态 1 次。其后给予苯妥英钠 0.1g 口服，每日 3 次，至今未再发作，但仍经常有头痛、恶心、头晕，双眼视力及双耳听力下降，记忆力明显减退。曾 7 次妊

娠，6 次习惯性流产，第 7 次妊娠 7 个月后早产一子。体格检查：神志清晰，反应迟钝，营养欠佳，全身消瘦。脑神经：双眼视力及双耳听力均差，眼底检查未见异常。左肱二头肌力Ⅳ度，右肱二头肌力Ⅴ度，双三角肌力Ⅳ度，双手握力Ⅴ度。双下肢肌力近Ⅴ度。四肢腱反射：除左肱二头肌反射减弱（+），余皆正常（++）。躯干共济运动差，感觉正常，未引出病理征。辅助检查：脑 CT 示双侧苍白球下部钙化，脑皮质轻度萎缩。血肌酶正常范围，安静状态 BLA：3.9mmol/L。空腹血糖正常。

两例患者的肌肉活检结果：肌纤维在 MGT 染色切片可见大量 RRF（图 30-47），SDH/CCO 双染可见蓝纤维（图 30-48）。先证者的琥珀酸脱氢酶染色显示强阳性血管（SSV），电子显微镜下查见线粒体内晶格状包涵体（图 30-49～51）。经遗传学研究证实：mtDNA 的 tRNA 亮氨酸（leu）基因的 3243 位点发生 A→G 碱基置换，产生 Apol 酶切位点。

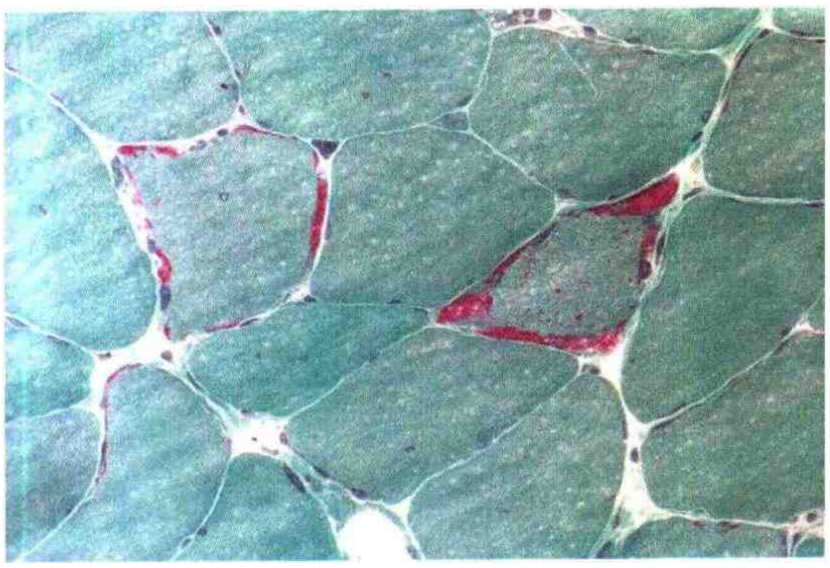


图 30-47 改良 Gomori 三色示 RRF MGT×240

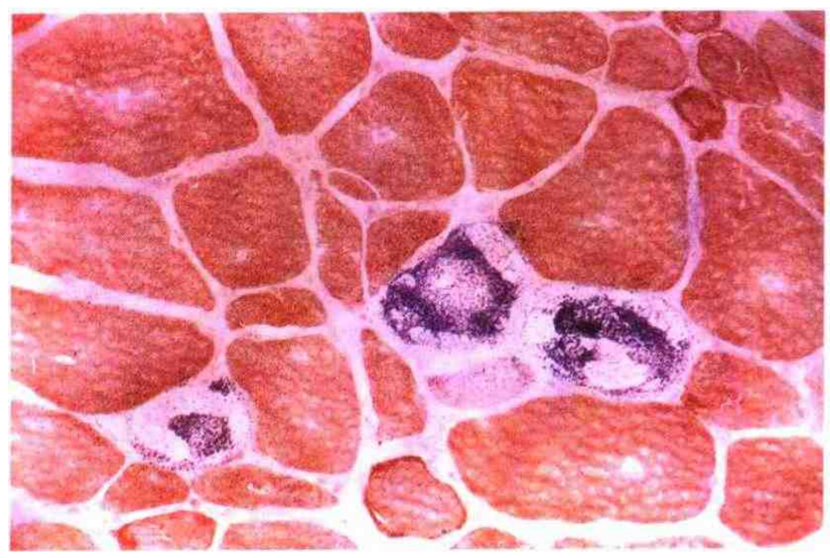


图 30-48 蓝纤维 SDH/CCO 双染×240

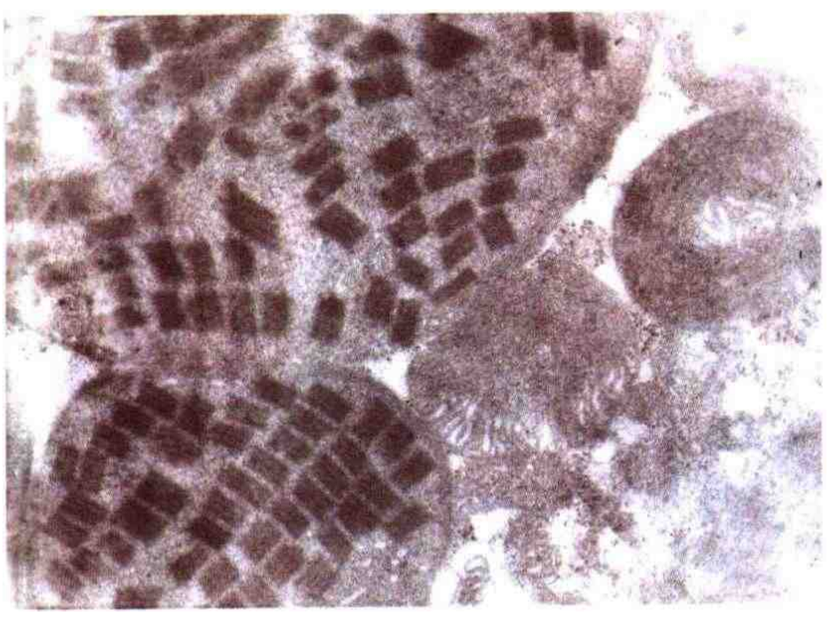


图 30-49 体积异常增大的线粒体内晶格状包涵体形成，排列成“停车场”样 EM×15 000



图 30-50 肌膜下异常线粒体结构呈板层样 EM×30 000

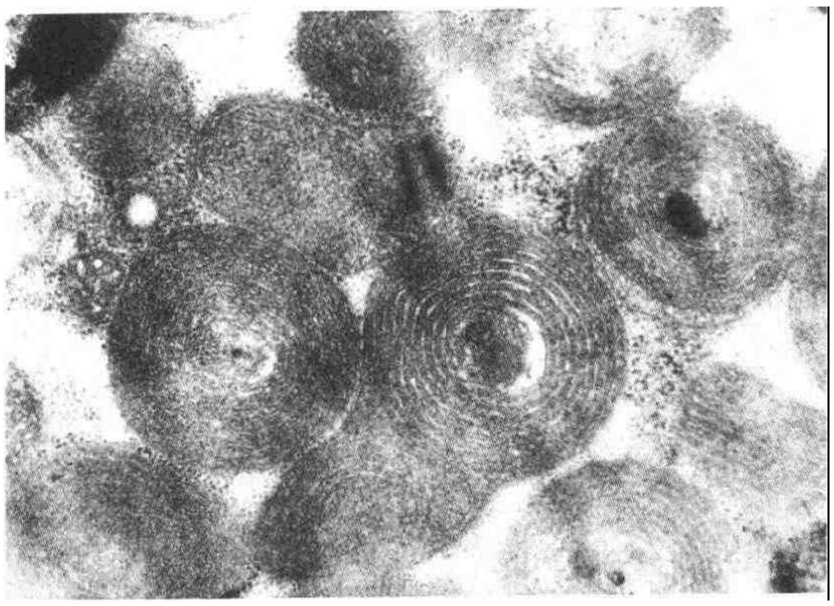


图 30-51 异常线粒体内呈同心圆层样排列，似"年轮"样外观 EM×20 000

讨论 本家系两例患者的病变特征为：具有母系遗传、癫痫发作、基底节钙化，安静状态下血乳酸明显升高。先证者之母还具有视力、听力下降，脑 CT 示有皮质萎缩。虽然患者未出现脑卒中症状，先证者的 SSV 可证实有全身血管受侵袭的特点。遗传学检查发现 mtDNA 的 3243 位点发生 A→G 碱基置换。故此 2 例患者应属 MELAS 综合征。线粒体病具有异质性特点，即使临床表现属同一种综合征，其线粒体的生化及分子生物学缺陷可不相同，各个综合征之间可有重叠现象。有下列症状者应高度怀疑此病：①眼外肌瘫痪；②母系遗传；③与脑病有关的肌病或耳聋；④血或 CSF 中乳酸升高；⑤基底节低密度损害或钙化（Jackson，1995）。血清肌酶与肌电图检查对临床诊断有帮助，但无特异性。线粒体脑肌病是多系统疾病，除脑、骨骼肌、心脏外，还可累及周围神经。肌电图检查结果，可显示肌原性损害或神经原性损害。肌肉活检找到 RRF，电镜下找到晶格状包涵体，结合临床表现特点是诊断此病的最主要依据。

（刘淑萍）

第七节 脂质沉积性肌病

脂质沉积性肌病（lipid storage myopathy，LSM）是指"在肌肉中有异常含量的脂质沉积，且为主要的病理改变"。本病为肌肉长链脂肪酸氧化过程缺陷所致的代谢性肌病，是神经系统脂肪代谢遗传性疾病的一种表现型式。本病首由 Engel 等（1973）描述、国内曹佩芝等（1990）首先报道 2 例，此后各地陆续有报道。

一、病因及发病机制

人体脂肪代谢是全身性的，脂肪代谢障碍可以发生在整个机体，并成为家族遗传性疾病。例如脂质沉积在脑组织可引起脑脂质沉积症，表现为脑病综合征，此型疾病主要见于婴幼儿并常伴以心、肝等内脏损害。脂质沉积性肌病是脂肪代谢障碍累及骨骼肌的一种表现。

肌肉中的脂质是脂肪和类脂及其衍生物的总称。脂肪即甘油三酯；类脂是一些物理性质与脂肪相似的物质，其中包括磷脂、糖脂、固醇和固醇酯等。肌肉中的脂质，须经组织脂肪酶（tissue lipase）逐步水解成自由脂肪酸和甘油以供组织利用。

正常骨骼肌在静止和运动时，其能量均来源于脂肪酸在线粒体内的β-氧化作用，体内的脂肪酸根据所含C原子的多少，分为短链（2～4C）、中长链（4～12C）及长链（12C以上）3种。肉碱是人体重要的代谢活性物质，98%储存在肌肉内，其余见于肝、肾及细胞外液中。肉碱存在于线粒体内外膜之间，它有两个基本作用：首先是将长链脂肪酸转移而穿过线粒体内膜，进入基质进行β-氧化；其次是通过调节线粒体内辅酶A（CoA）和脂酰辅酶A（acyl-CoA）的比值（CoA/acyl-CoA），防止acyl-CoA在线粒体内集聚，从而维护膜的稳定性。

长链脂肪酸的氧化过程是一系列生物化学转变过程。脂肪酸与CoA在线粒体外膜上脂酰CoA合成酶（AS）的催化作用下，形成高能硫脂键，即活化的脂酰CoA，后者并不能直接穿过线粒体内膜，而必须依靠位于线粒体外膜内侧面上的肉碱棕榈酰基转移酶Ⅰ（carnitine palmitoyl transferase Ⅰ, CPTⅠ）的作用，将脂酰CoA和肉碱转变为脂酰肉碱（acyl-carnitine）后，在肉碱-脂酰肉碱转位酶（carnitine acylcarnitine translocase, CT）的催化作用下才能通过线粒体内膜进入基质。脂酰肉碱进入基质后，又须通过位于线粒体内膜内侧面的肉碱棕榈酰基转移酶Ⅱ（CPTⅡ）的作用，将脂酰肉碱转换为脂酰CoA和肉碱，前者在基质中进行β氧化，而肉碱则再次通过酶的作用流出线粒体内膜，以便再次以同样的方式，使脂酰CoA穿过线粒体内膜。因此，肉碱成为长链脂肪酸进入线粒体基质氧化的运载工具。这种循环过程称做肉碱环（carnitine cycle）（图30-52）。

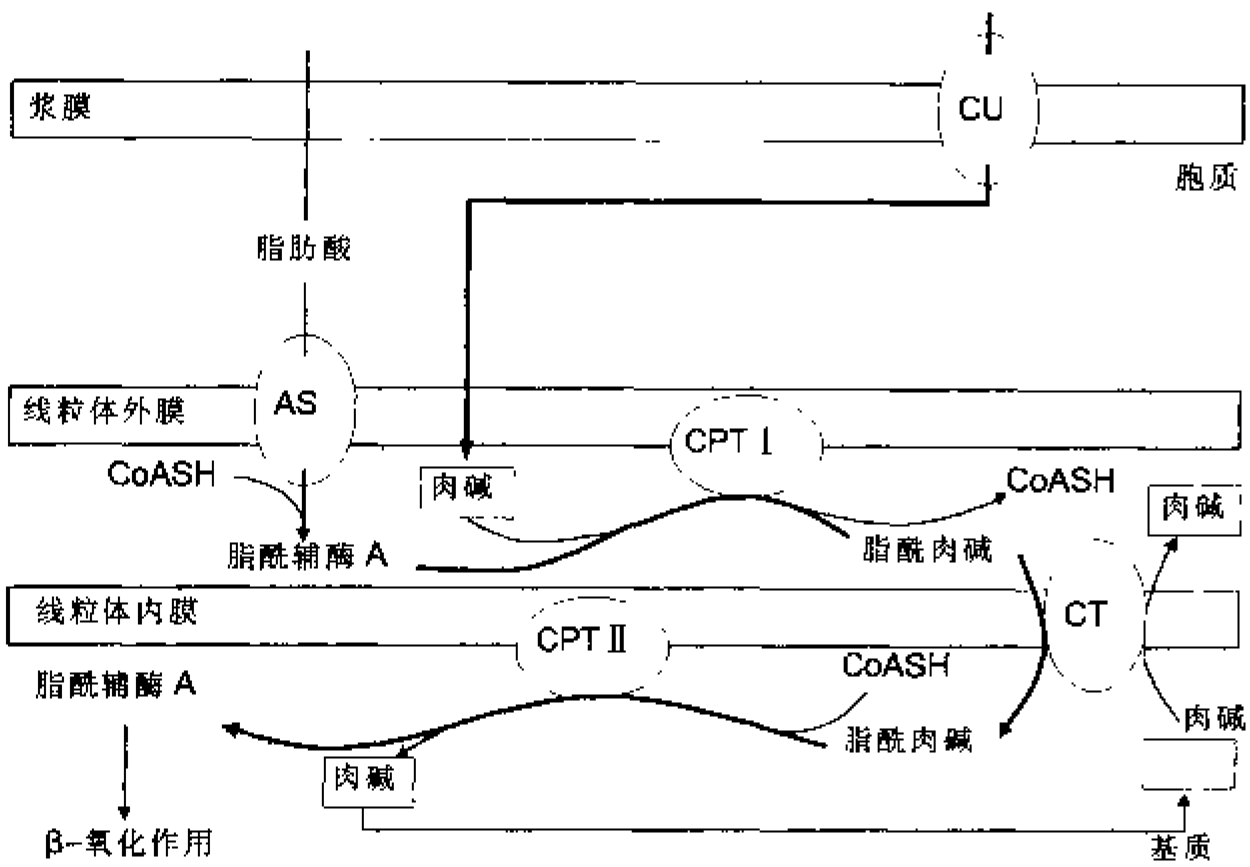


图30-52 长链脂肪酸进入线粒体基质步骤（肉碱环）

CU=摄取肉碱　CoASH=辅酶A　AS=脂酰辅酶A合成酶

CT=肉碱/脂酰肉碱转位酶　CPT=肉碱棕榈酰基转移酶（自Roe及Coates）

人体肉碱75%来源于食物，它富含于红肉和鱼类。由肠上皮细胞缓慢吸收，然后进入肝脏。肉碱经粪及尿液排出体外，有些则再现于胆汁。正常饮食不能满足整个机体的需要，而须内源性合成。其原料为赖氨酸和甲基赖氨酸，并主要在肝内合成：

$$\text{赖氨酸} \longrightarrow \text{6 甲基赖氨酸} \longrightarrow \gamma\ \text{三甲铵丁内盐} \xrightarrow{\text{肝羟化酶}} \text{肉碱}$$

引起LSM的病因，常见者为肉碱缺乏或肉碱棕榈酰基转移酶缺乏。但上述脂肪代谢生物化学转变过程中的任何环节出现障碍，均可导致脂质在肌肉或全身各器官内堆积致病。本病半数患者有家族史，属常染色体隐性遗传。

二、病　理

对LSM患者骨骼肌的病理，多采取肌肉活检标本，冰冻切片，经组织化学染色法进行观察。不论是肉碱缺乏，还是肉碱棕榈酰基转移酶缺乏的患者，光镜下均可发现：HE及改良Gomori三染色显示肌浆内和肌膜下大量散在大小不等的圆形空泡或缺损，油红O染色见该处为脂滴颗粒。ATP酶染色提示脂质在Ⅰ型肌纤维内沉积最多，其次为ⅡA型、再次为ⅡB型肌纤维。其原因可能和Ⅰ型肌纤维更要依赖脂肪代谢有关。Ⅰ型肉碱棕榈酰基转移酶缺乏的患者，在肌红蛋白尿发作期间，可见肌纤维坏死，且以Ⅰ型肌纤维损害较重，并可继以再生。电镜观察可见脂滴直径大小不一，约在不足1μm至数个μm之间，脂滴无膜，平行分布于肌原纤维间或在肌膜下堆积，但应注意不同病人，随不同病程其含量变异较大。线粒体数目及大小均增加，其嵴不清晰。由于肌肉的脂质和葡萄糖代谢均在线粒体内进行，故在LSM患者的肌纤维中，有时可见糖原颗粒同时增多，并在光镜下经PAS染色即可发现。另在电镜下还可发现异常的线粒体，甚至显示晶格状包涵体。

另应注意正常人类肌细胞中可含稀疏微量的脂滴，形态测量学研究发现其含量少于细胞容积的0.2%，故较易区分。

三、临床表现

肉碱缺乏所致的LSM，常见于儿童或成人。大多缓慢起病，主要累及骨骼肌。四肢呈对称性肌无力，以肢带肌受累严重，少数可有程度较轻的肌萎缩。此外颈肌、咀嚼肌、吞咽肌及舌肌均可受累。肌肉运动稍久，无力现象明显加重并伴肌肉胀痛。随病情进展，肌无力逐渐加重。一般病程为数月至数年之久。如为肉碱缺乏致病，且属全身性者，则除表现进行性四肢近端骨骼肌无力外，同时有心肌病，并常伴低酮性低血糖等全身性征候。

因肉碱棕榈酰基转移酶缺乏引起的LSM，以Ⅰ型CPT缺乏者最为常见。属常染色体隐性遗传，基因定位于1q12。多在青少年时期发病，男性发病率较女性高。临床特点为肌痛、肌无力、肌痉挛，持久运动和长时间空腹可引起肌肉发硬及发作性肌红蛋白尿。约1/4的患者导致肾功衰竭。一般女性患者症状较轻。

实验室检查　血清肌酸磷酸激酶（CK）多显著升高。其他肌酶如乳酸脱氢酶等也多显著升高。Ⅰ型CPT缺乏的患者在肌红蛋白尿发作时，血清CK可同时升高。

肌电图检查　多呈肌源性损害。

四、诊断及鉴别诊断

脂质沉积性肌病的诊断，主要根据患者多为青少年时期发病，病程缓慢进展，以四肢近端对称性无力为主，也可累及面、咀嚼及吞咽肌。肌电图呈肌源性损害，血清CK检测，大多数显著升高。患肌活检组织酶组化染色及电镜检查：HE及ATP酶染色可见Ⅰ型

肌纤维内大量空泡，油红O染色呈阳性以及电镜观察可见肌原纤维间有大量脂滴即可确诊。但对本病究属肉碱缺乏或肉碱棕榈酰基转移酶缺乏或因其他酶缺陷所致，则须对患肌进行生物化学检测方能明确。

由于本病和糖原累积病及线粒体肌病同属代谢性肌病，且其临床表现均为四肢近端无力，肌肉活组织检查本病肌纤维中虽以大量脂质沉积为主，但也可偶见少量肌纤维内含有较多的糖原和异常的线粒体，故应注意进行鉴别。

此外，本病还应与多发性肌炎、肌营养不良症、脊髓性肌萎缩及重症肌无力等症相鉴别。

五、治疗及预后

可口服泼尼松治疗，成人开始剂量为20～40 mg/d，晨间一次服下，1个月后随病情改善而渐减剂量，减量速度宜慢并随剂量减少而服用时间延长，以免因减量过快导致病情反复。维持量为5～10 mg/d，可连用数月。儿童剂量酌减。至于泼尼松疗效的机制尚不明确，可能对甘油三酯脂肪酶（triglyceride lipase）有直接激活作用（Engel等 1972）或由于泼尼松可刺激肌细胞对肉碱的摄取（Molstad等 1979）。对肯定为肉碱缺乏者，可口服L-肉碱作为替代疗法。开始剂量为100 mg/kg，以后减为25 mg/kg，每4～6小时一次。对肉碱棕榈酰基转移酶缺乏所致的患者尚无特殊疗法。如有肌红蛋白尿及肾功衰竭，应采取对症治疗。宜进食低脂、高碳水化合物饮食，并应避免持久运动及空腹饥饿。

临床病例讨论

病历摘要 女性，34岁。自半年前行走双腿无力。逐渐加重，于3个月前开始咀嚼及吞咽费力，颈部不能挺直，平举两侧上肢、上楼梯及下蹲后起立明显困难。近10余天卧床不起。患者之妹，30岁，有同样疾病已5年余，现已行走非常困难。体格检查：眼底正常。咀嚼肌力减弱，张口、伸舌及吞咽困难。转颈及耸肩无力。两侧三角肌、冈上、冈下肌力Ⅱ级，两侧肱二、三头肌力Ⅲ～Ⅵ级，伸、屈手腕及手指肌力Ⅳ～Ⅴ级。两侧髂腰肌力Ⅱ级，股四头肌力Ⅳ级，腓肠肌及胫骨前肌力Ⅳ～Ⅴ级。四肢各肌腱反射均低。未引出病理反射。肌肉无压痛，未见肌束颤动及感觉障碍。实验室检查：血清CK 5450U/L（正常值20～192 U/L），CK－mb 252 U/L（正常值＜25 U/L），LDH603 U/L（正常值113～246 U/L）。血糖、血脂及血沉均正常。肌电图示肌源性损害。新斯的明（1mg）试验（－）。胸部放射片未见异常。右侧肱二头肌活组织组化染色检查发现：肌纤维多呈圆形，约1/3肌纤维内可见大小不一的空泡。油红O染色为脂质颗粒（图30-53、54），ATP酶染色显示均属Ⅰ型肌纤维（图30-55）。另见个别肌纤维呈角状或坏死。Gomori三染色见个别肌纤维内少量红染物质（RRF）。PAS染色无异常。透射电镜观察：肌浆内大量脂滴积聚，脂滴无膜，平行排列于肌原纤维间，有的数个脂滴融合在一起（图30-56）。线粒体大小及数目均增加，且嵴不清晰，未见肌原纤维异常。病理诊断：脂质沉积性肌病。



图 30-53 肌纤维横切面示大量脂滴在肌浆内沉积 油红 O×200

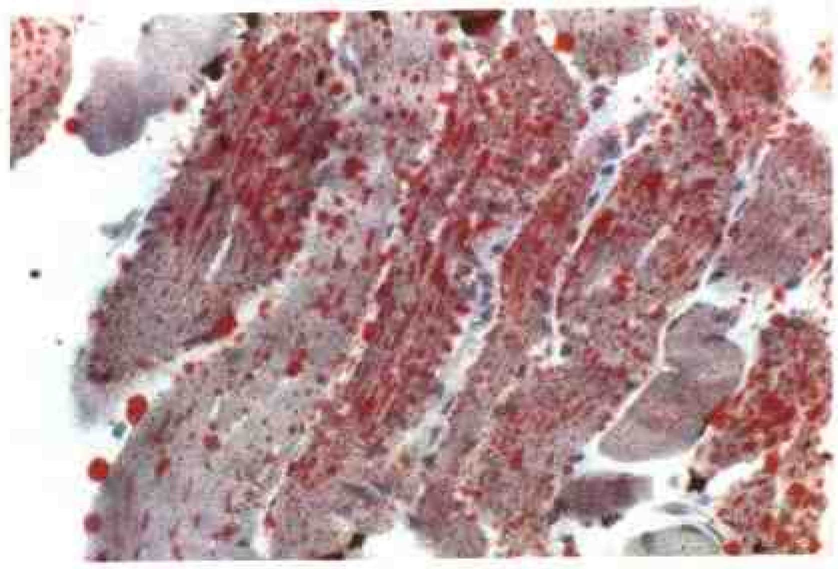


图 30-54 纵切面示大量脂滴在肌浆内沉积 油红 O×280

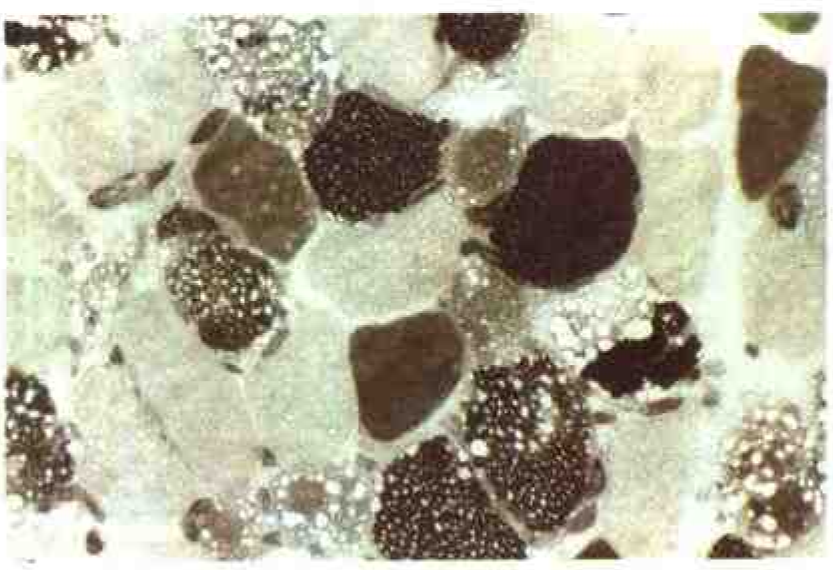


图 30-55 脂滴在Ⅰ型肌纤维内沉积最多，呈小圆空泡状，其次在$Ⅱ_B$型中，$Ⅱ_A$型更少 ATP 酶染色 pH4.6×340

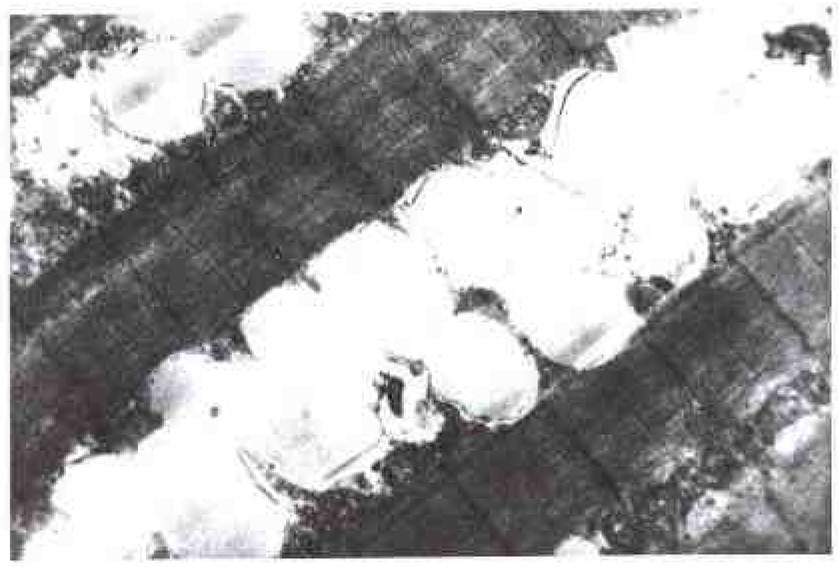


图 30-56 脂滴无膜平行位于肌原纤维间 EM×8 000

治疗经过 口服泼尼松 20 mg/d。两个月后复查发现患者咀嚼、吞咽、伸舌及颈部活动正常。两侧三角肌、冈上、冈下肌力 4 级，两侧肱二、三头肌力 4~5 级。两下肢除髂腰肌力 4~5 级外，余均正常。患者已能做家务劳动。泼尼松改为 10 mg/d，继续口服 2 个月，再次复查已基本痊愈。

讨论 本例诊断主要依靠患肌活检，经组织化学酶染色发现典型的脂质沉积症的病理表现。虽然未做肌肉或血清生物化学检测，但由于患者从未出现其他内脏损害，也无肌肉疼痛、痉挛及肌红蛋白尿发作，故可从临床上排除系统性肉碱缺乏及肉碱棕榈酰基转移酶缺乏症。又因患者对激素治疗反应良好，故应考虑肉碱缺乏为本例骨骼肌损害的病因。此外，由于患者之妹患有同样疾病，故遗传因素也为发病的重要原因。

在本例的肌活检观察中，除主要为脂质沉积外，还发现肌纤维内有少量破碎红纤维(RRF)。电镜下也有线粒体大小及数目均增加。在某些病例中，有时还可发现肌纤维内糖原颗粒增多，这些现象表明线粒体的功能和三羧酸循环、氧化磷酸化及脂肪酸氧化，即糖、脂类及蛋白质的生化代谢有着密切的关系。因此脂质沉积性肌病、糖原累积病及线粒

体肌病的病理改变常常表现重叠，并且同属遗传代谢性疾病。

对本病采用激素治疗效果良好，并且不需要较大剂量。可以根据病情严重程度及病程长短决定开始剂量。一般泼尼松口服剂量为20～40mg/d。从本例看，开始剂量为20mg/d，似乎偏低。如果选择较大剂量，应密切观察病情包括泼尼松的副作用，并应依据病情好转程度开始递减剂量。

（李大年）

第八节 糖原累积性肌病

人体细胞主要依靠葡萄糖供给能量。当体内葡萄糖充裕时，细胞摄入的葡萄糖经一系列不同酶的催化，转变为糖原形式贮存称糖原合成（glycogenesis）。因此，糖原的结构为由葡萄糖组成的带有许多分支键的大分子多糖。当机体需要耗用能量时，糖原在一系列酶的参与下，经过连续的生化反应而释出葡萄糖即糖原分解（glycogenolysis），葡萄糖再以无氧酵解和有氧氧化方式释放能量。骨骼肌是主要的酵解组织。在糖原分解过程中，直接或间接参与该过程的酶缺乏可导致糖原以正常或异常结构在心、肝、脑及肌细胞中大量堆积，引起糖原累积病（glycogenosis）。糖原分解过程中因不同酶缺乏引起的糖原累积病，目前已发现11种不同的类型（表30-2）。以骨骼肌受累为主者，主要包括由于酸性麦芽糖酶缺乏引起的Ⅱ型糖原累积病和肌磷酸化酶缺乏引起的Ⅴ型糖原累积病。此外，因肌磷酸果糖激酶缺乏引起的Ⅶ型，肌磷酸葡萄糖变位酶缺乏引起的Ⅹ型和因肌乳酸脱氢酶缺乏引起的Ⅺ型糖原累积病均损害骨骼肌。此类疾病均属碳水化合物遗传代谢性疾病。

表30-2 糖原累积性肌病的类型

型别	缺陷的酶	主要受累器官	糖原结构
Ⅰ（Von Gierke病）	葡萄糖-6-磷酸酶	肝、肾	正常
Ⅱ（Pompe病）	溶酶体酸性麦芽糖酶	骨骼肌、心肌、舌肌、肝、脑等	正常
Ⅲ（Forbes或Cori病）	脱支酶	肝、肌肉	分支多，外周糖链短
Ⅳ（Andersen病）	分支酶	肝、肌肉等	分支少，外周糖链特别短
Ⅴ（McArdle病）	肌磷酸化酶	骨骼肌	正常
Ⅵ（Hers病）	肝磷酸化酶	肝	正常
Ⅶ（Tarui病）	肌磷酸果糖激酶	骨骼肌、红细胞	正常
Ⅷ	肝磷酸化酶b激酶	肝、脑	正常
Ⅸ	磷酸甘油酸激酶	脑、肝等	正常
Ⅹ	肌磷酸葡萄糖变位酶	骨骼肌、肝	正常
Ⅺ	肌乳酸脱氢酶	骨骼肌	正常（?）

一、Pompe病

Pompe病又称酸性麦芽糖酶缺乏病（acid maltase deficiency，AMD），为Ⅱ型糖原累积病。

（一）病因及发病机制

本病由于溶酶体内缺乏酸性麦芽糖酶，使糖原分解过程受阻，致使大量糖原在溶酶体

内异常堆积，并导致溶酶体增生及破坏。本病主要累及骨骼肌及心肌，但肝脏及中枢神经系统等部位也可波及。属常染色体隐性遗传，基因定位于17q2。

（二）病理

肌肉活检显示肌浆内大量糖原聚积。酸性磷酸酶（ACP）是溶酶体的标志酶，本病ACP染色呈强阳性反应，提示溶酶体极为活跃，受累纤维以Ⅱ型为主。电镜观察可见溶酶体增多，内含大量糖原颗粒，肌原纤维破坏及退变。周围神经活检显示雪旺细胞内糖原堆积。尸检除骨骼肌、心肌及肝脏细胞内有大量糖原堆积外，中枢神经系统特别是脊髓前角及脑干运动细胞内均有糖原堆积。

（三）临床表现

分为3种临床类型：

1. 婴儿型　最为恶性，见于2~6月的婴儿。首发症状为心脏增大引起的呼吸困难及紫绀。全身骨骼肌无力及肌张力降低。肝大及舌大，偶见肌束颤动。病程进展迅速，数月内死亡。

2. 儿童型　两岁后发病，开始走路时间延缓，呈进展性肩胛带、骨盆带及躯干肌无力，摇摆步态，足趾先着地，腓肠肌肥大酷似假肥大型肌营养不良。心及肝脏肿大及舌大少见。少数患者精神迟滞。病程长达20余年，多因呼吸衰竭死亡。

3. 成人型　病情比较良性。以四肢近肢带及躯干肌无力为主。曾有仅出现膈肌严重无力的报道（Sivak等，1981）。病程缓慢进展，心及肝脏不大，血清CK增高。本型中枢神经系统无形态学变化。

实验室检查：血涂片可查见有空泡的淋巴细胞。电镜观察空胞内含糖原颗粒。

肌电图检查：呈肌源性损害，有纤颤电位，偶见假性肌强直放电。

（四）诊断及鉴别诊断

主要靠肌肉活检。肌浆内HE染色显示大小不等的空泡，PAS染色空泡部位呈阳性反应，提示大量糖原颗粒聚积，酸性磷酸酶染色也呈阳性反应。电镜观察显示大量糖原聚积，溶酶体囊泡中糖原增多，有的则呈空泡。肌原纤维破坏或退变。本病如能从生物化学检测发现受累组织中缺乏酸性麦芽糖酶或其活性下降最利确诊。

婴儿型患者应和婴儿型脊髓性肌萎缩（Werdnig－Hoffmann病）相鉴别，儿童型应和假肥大型肌营养不良症鉴别，而成人型应注意和多种近端性肌无力包括炎症性肌病、脂质沉积性肌病及线粒体肌病等相鉴别。对有家族遗传史者应注意在一个家族中可能有3种临床类型中的一种以上类型患者。

（五）治疗及预后

目前尚无特效疗法。一般采用低碳水化合物高蛋白质食物。在3种临床类型患者中，以婴儿型预后最差，病程很难超过1年。儿童型及成人型病程缓慢发展，可生存20年以上，多因呼吸衰竭死亡。

二、McArdle病

McArdle病又称肌磷酸化酶缺乏病（myophosphorylase deficiency），为V型糖原累积病。

（一）病因及发病机制

正常磷酸化酶可将1－4糖苷基从糖原外面的分支上移走，同时放出1－磷酸葡萄糖。

它是糖原分解过程的第一步骤，这个步骤一直要持续到糖原周边的支链，短到4个苷基单位。另在短基键的清除中，还须去分支酶催化，故糖原降解为1-磷酸葡萄糖（约93%）和葡萄糖，须通过磷酸化酶和去分支酶的联合作用。已知肌磷酸化酶以两种形式存在即磷酸化酶a和磷酸化酶b。前者为四聚体具有活性，后者为二聚体无活性。肌肉在静止状态下，磷酸化酶a一般占总活性的10%以下，肌肉收缩期间，通过糖原分解时的磷酸化控制等作用，使无活性的磷酸化酶b转化为有活性的磷酸化酶a。在此同时伴随着糖原合成酶的降低，若糖原分解活跃，糖原合成酶随之停止活动。本病患者肌磷酸化酶活性缺乏导致糖原在肌细胞中异常堆积。本病只限于骨骼肌的磷酸化酶缺乏，故病变仅累及骨骼肌。本病为常染色体隐性遗传，但也有常染色体显性遗传的报道。基因定位于11q13。

（二）病理

本病肌肉活检组织化学染色显示肌细胞内磷酸化酶活性降低或缺乏，糖原颗粒增多。电镜观察可见肌膜下和肌原纤维间大量糖原积聚，少量肌原纤维溶解。

（三）临床表现

儿童、少年及成人时期均可发病，男、女均可罹患。始以活动肢体容易乏力疲倦。进行性加重，活动稍久出现肌肉僵硬及痉挛性疼痛，但短时休息后乏力、僵硬及疼痛可减轻或消失，并能如前活动称“继减现象”（second-wind现象）。这种现象是由于此时心搏出量增加，体内自由脂肪酸氧化替代葡萄糖的作用而向肌肉供能。强烈短时运动如短跑及提重，或运动虽不强烈，但为持续性活动如爬坡及上山等均可导致发作性肌红蛋白尿，有些患者出现肾功衰竭。

（四）诊断及鉴别诊断

根据临床表现活动后极易疲倦、运动后出现肌肉痉挛性疼痛并有“继减现象”等症状即应考虑本病。骨骼肌活检显示肌磷酸化酶活性缺乏或显著降低，若有家族遗传史更易诊断。如能对患肌提取液采用生物化学技术检测磷酸化酶蛋白质则对本病诊断更有意义。

在鉴别诊断中应注意和其他类型糖原累积病相区别，其中包括症状与本病表现相近似的Ⅶ型糖原累积症（肌磷酸果糖激酶缺乏病）等。此外，应和神经性肌强直相鉴别。

（五）治疗及预后

目前尚无特效治疗。口服果糖可能有暂时疗效。采取间歇活动，避免剧烈运动，并以低碳水化合物及高蛋白质饮食为宜。

（李大年）

临床病例讨论

病例1

病历摘要 男性，21岁。主诉全身肌肉消瘦、无力8年，进行性加重4年。患者8年前发现全身肌肉消瘦，肌力不如正常同龄人。近4年来症状进行性加重，胸、背及四肢肌肉明显消瘦，上楼困难，不能从事体力劳动，行走时身体摇摆。无肌痛和肌肉痉挛，无吞咽及呼吸困难，家族中无类似患者。体格检查：瘦长体形，轻度贫血貌，全身肌肉普遍性萎缩，以躯干和四肢近端为主，腓肠肌无肥大。四肢近端肌力4级，远端肌力正常。下蹲后不能起立，仰卧不能起坐，行走呈鸭步态。双侧肢体腱反射等即（+～++），无深、浅感觉障碍和锥体束征。脊柱侧弯畸形，肝脾不大。实验室检查：血清CK 983IU/L，GOT

157IU/L，LDH 426/L，ESR 2mm/h。T_3、T_4和TSH均正常，腹部B超示肝、胆、胰、脾均正常，心电图正常。肌电图示肌源性损害。

肌活组织病理检查 HE染色光镜下观察发现大量含空泡的肌纤维，空泡形态大小各异，大者可占据整个肌纤维（图30-57）。PAS染色阳性物质轻度增多，酸性磷酸酶活性增强（图30-58）。肌磷酸化酶染色示空泡区无酶活性，非空泡区活性正常。ATPase染色示空泡纤维几乎均为Ⅱ型纤维，无肌纤维群组化现象。电镜观察发现肌原纤维间大量糖原集聚形成所谓的糖原湖（glycogen lake），有或无膜包绕（图30-59）。含变性线粒体及含糖原颗粒的溶酶体多见。肌原纤维严重破坏，被自噬空泡取代（图30-60）。在一个肌间毛细血管的周细胞内同样发现了多个糖原聚积灶（图30-61）。诊断：Pompe病。



图30-57 肌纤维内大量空泡形成 HE×300

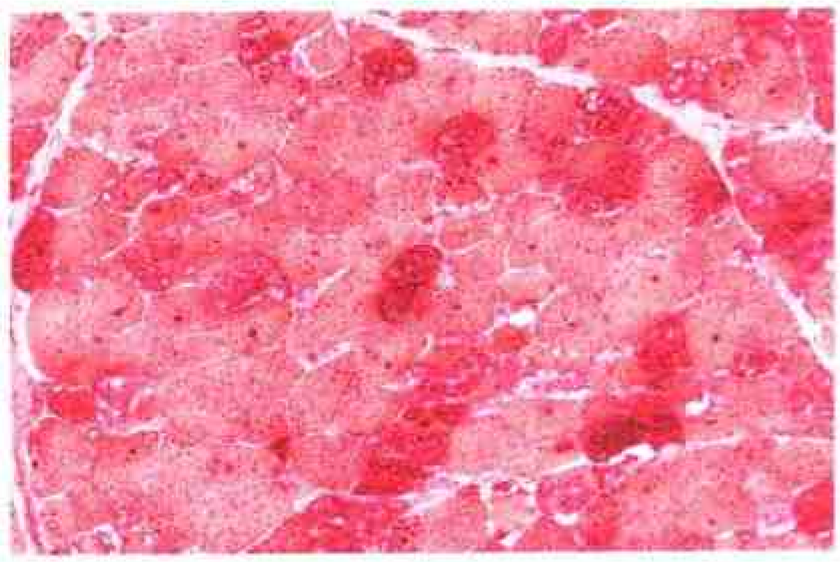


图30-58 镶边空泡区酸性磷酸酶活性明显增强。酸性磷酸酶染色×240



图30-59 电镜下可见肌原纤维间大量糖原聚集，形成糖原湖 EM×6 000

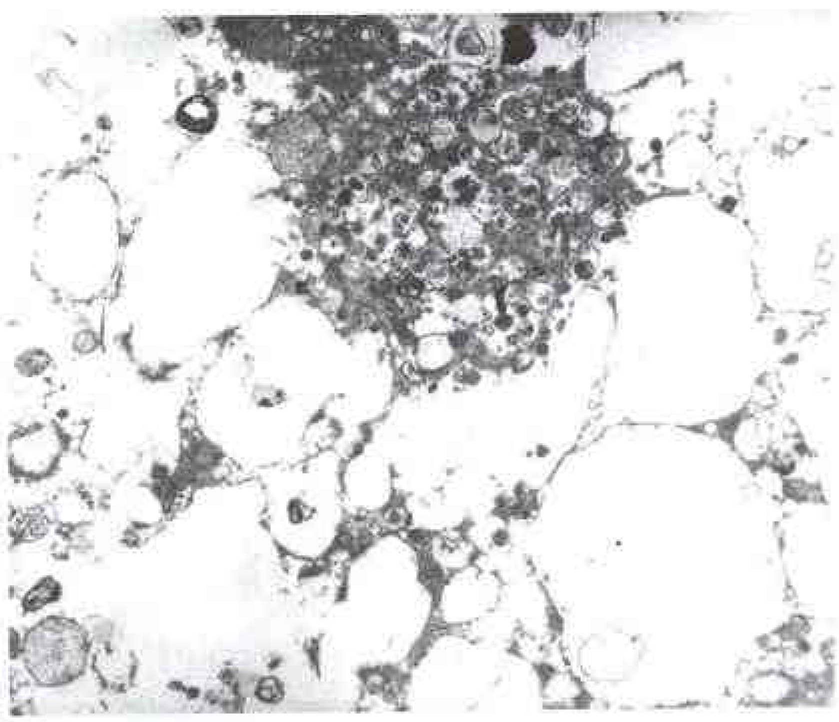


图30-60 电镜下可见肌浆内大量自噬空泡形成 EM×10 000

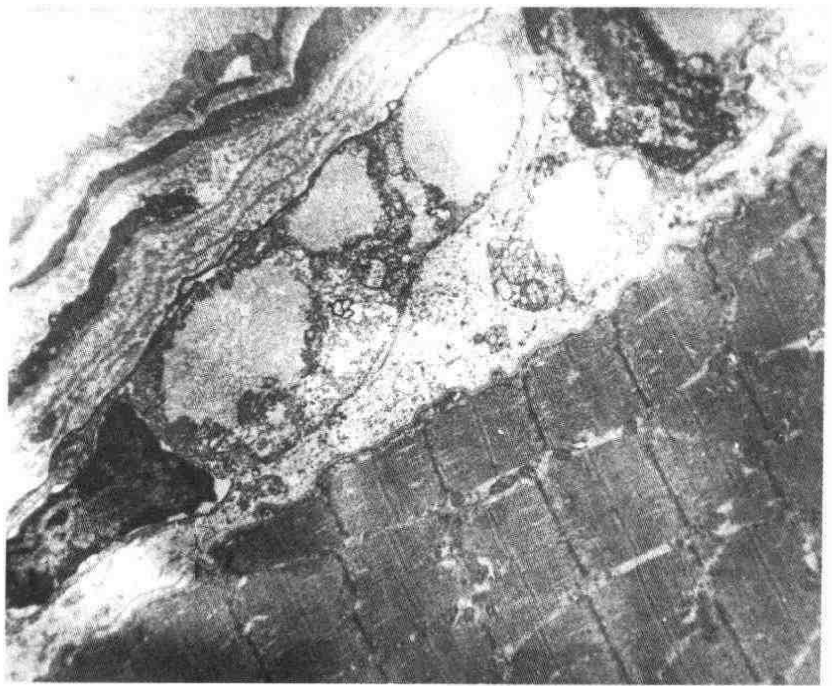


图 30-61 肌间质毛细血管的周细胞内可见糖原聚集 EM×12 000

讨论 根据起病年龄的不同，通常将 Pompe 病（AMD）分为 3 型，即婴儿型、儿童型和成人型，前者称早发型，后两者又称晚发型。本例 13 岁起病，临床特点符合晚发型。

本例肌肉病理改变与典型 AMD 基本一致。值得注意的是本例在肌间毛细血管的周细胞内发现了多个糖原聚积区。这在以往的报道中未见描述。Makos 和 Matsaoka 曾报道 AMD 可合并颅内血管畸形，并在血管平滑肌内发现了糖原累积。我们在本例患者的毛细血管周细胞内发现了糖原聚集，进一步表明 AMD 可累及血管系统。本例患者肌活检标本电镜观察发现大量糖原积聚，但 PAS 染色仅有轻度的红染物质增多，这主要是由于在冰冻肌活检标本切片和染色过程中，大量积聚的糖原极易脱落，导致 PAS 染色时呈现大片的空白区。因此，此型糖原累积病电镜观察对诊断十分必要。

近几年有报道非酸性麦芽糖酶缺陷的溶酶体糖原累积病（lysosomal glycogen storage without acid maltase deficiency，Danon's disease），其临床和病理特征与 AMD 极为相似，但确切的生化缺陷尚不清楚，两者鉴别必须依靠肌肉酸性麦芽糖酶活性测定。本例患者未行酸性麦芽糖酶活性测定，因此尚难排除有非酸性麦芽糖酸缺陷的溶酶体糖原累积病的可能。

（焉传祝）

病例 2

病历摘要 先证者女性，28 岁，农民。自 14 年前开始每于体力劳动后，即感双侧大腿、膝及腕部疼痛无力，且该部肌肉发硬，休息后疼痛无力迅速消失，再继续劳动，疼痛无力又复出现，但程度较轻。上述现象逐年加重，现平地行走稍久或步行上坡即感上述部位疼痛无力。在当地医院多次查血沉、抗“O”及做肌电图检查均无异常。经常服用泼尼松及布洛芬治疗无效。近日摄双侧髋关节放射片示股骨头无菌性坏死，考虑和长期服用泼尼松有关。患者祖父、3 位伯父、1 位姑母及同辈中姑表姊妹 7 人均患此病，皆在 14～15 岁时发病（图 30-62）。体格及神经系统检查未见异常。

肌活组织病理检查 组化染色光镜下可见肌纤维变圆、直径大小不均。肌浆内 PAS 染色阳性颗粒物质增多。肌磷酸化酶染色与对照的正常肌纤维对比显示大部分肌纤维内该

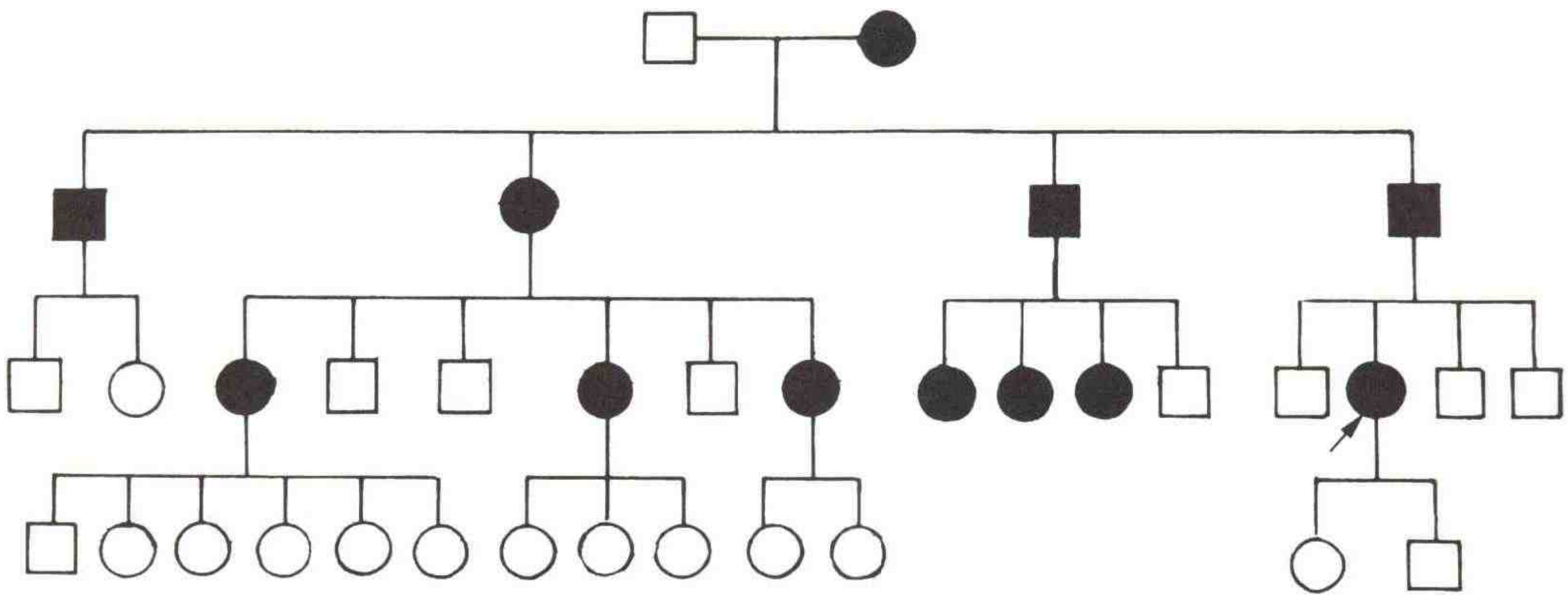


图 30-62　家系谱（↑：先证者）

酶完全缺失或活性明显降低（图 30-63）。两型纤维均受累。电镜观察见肌纤维浆膜下和肌原纤维间大量糖原颗粒积聚，形成所谓的“糖原湖”（图 30-64）。轻度 Z 线飘移，只累及 1～2 个肌节，少数肌原纤维呈部分性溶解消失，并被糖原取代。线粒体肿胀，其嵴排列紊乱。病理诊断：McArdle 病。

讨论　本例确诊主要靠典型的病史和肌肉活检组化染色的结果。由于患肌磷酸化酶缺乏，故可诊断为肌磷酸化酶缺乏症或 McArdle 病。本病多属常染色体隐性遗传，但本例从其家系谱调查可知，连续 3 代患者的父母之一均有发病，子女中男、女均可罹患，故属常染色体显性遗传，这种遗传方式曾有报道。

采用生物化学方法检测肌活组织中磷酸化酶活性，大多数患者结果为消失，约 24% 的患者有残余活性，其含量由微量至正常的 10%。Servidei 等（1988）研究认为有无酶活性的存在和临床表现以及肌糖原浓度之间并无显著的相关性。

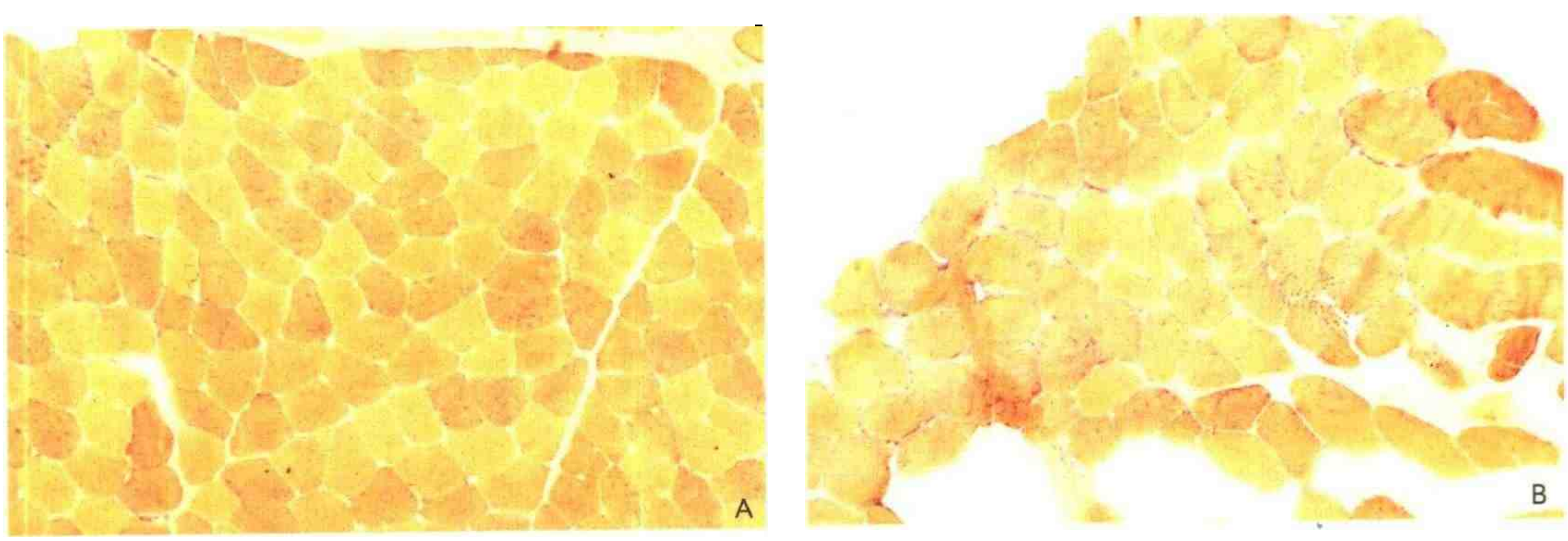


图 30-63　McArdle 病　病理改变

A. 正常情况下 Ⅱ 型纤维内肌磷酸化酶活性较 Ⅰ 型强，呈蓝色　AMP × 100

B. McArdle 病患者肌纤维内肌磷酸化酶缺失　AMP × 100

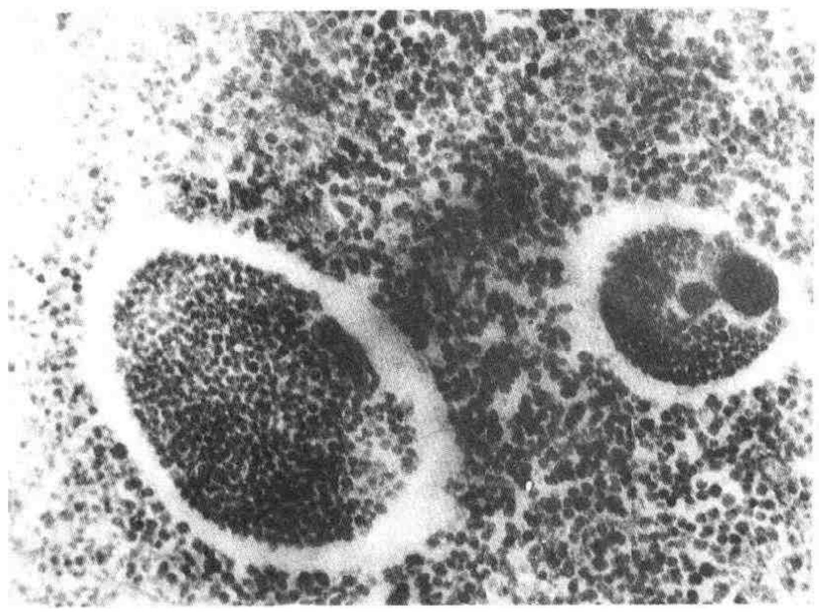


图 30-64　电镜下见肌原纤维间大量糖原聚集呈“糖原湖”　EM×15 000

本例及其亲属患者均长期误诊为“风湿病”或“关节炎”，并长期误用激素治疗导致股骨头坏死，主要原因是由于对本病缺乏认识。如能及早确诊，既使获得一般性治疗包括注意间歇活动及合理饮食疗法，有可能改善患者的生活质量及预后。

（李大年）

第九节　甲状腺与肌病

一些肌肉疾病与甲状腺功能改变有较密切的关系，其中包括：①慢性甲状腺机能亢进（甲亢）性肌病；②突眼性眼肌麻痹；③重症肌无力伴甲亢或甲状腺机能减退（甲减）；④甲亢性周期性麻痹；⑤甲减性肌病。

一、慢性甲亢性肌病

1. 病因及发病机理　慢性甲亢性肌病（chronic throtoxic myopathy）的发病机制尚未完全阐明，目前主要认为与循环中甲状腺素的浓度增加有关。过多的甲状腺素干扰了骨骼肌的多种代谢，抑制 CPK 的活性，减少骨骼肌内的肌酸和磷酸肌酸含量，并使线粒体发生肿胀退变，直接影响能量代谢，从而导致肌肉无力和萎缩。有人认为肌无力可能与多种因素有关，如膜兴奋性降低，肌肉松弛率增加以及收缩力减低等因素。

2. 临床表现　一般多在中年期发病。男女均可罹患，但男性多见。常与显性或隐性甲亢相伴发，甲状腺肿可为结节性，多呈慢性进展，早期甲亢症状常不明显。肌肉病变起病隐袭，进展缓慢，历时数周至数月后才引起注意。全身肌肉均有一定程度的累及，一般肢体近端较远端为重，其中骨盆带和大腿肌群肌无力的程度最重。而肌萎缩最明显者却在肩胛带肌和手部肌肉。肌肉收缩时可出现颤动和痉挛。腱反射对称活跃。血清肌酶一般不升高，有的反而降低。肌电图呈肌源性损害，肌肉松弛时常无纤颤电位。除Ⅰ型、Ⅱ型肌纤维有轻度萎缩及偶见变性外，肌活检均未发现特异性变化。

3. 诊断　本病需从甲亢和肌病两方面去获取诊断证据。包括有关的临床表现及实验室检查，后者主要为甲状腺功能测定及肌电图检查。疾病早期易与重症肌无力相混淆，通

过新斯的明试验、神经重复刺激检查以及抗乙酰胆碱受体抗体测定等，一般不难鉴别。

4. 治疗　本病与其他神经肌病不同，有明显的可逆性，如能及时治疗原发病甲亢则预后良好，肌无力可逐渐恢复，肌萎缩亦趋于好转。

二、突眼性眼肌麻痹

突眼性眼肌麻痹（exophthalmic ophthalmoplegia）系指Graves病患者并发眼外肌麻痹和突眼，而瞳孔括约肌及睫状肌通常未见损害。眼球突出的程度不一，偶为单侧性，尤其在起病时更是如此。所有眼外肌均可受累，但通常有一处病变较重而导致斜视和复视。上直肌和内直肌最易受累，典型的眼睑挛缩使患者呈瞪眼外观。Graves病可导致充血性眼眶病，表现为结膜水肿及内直肌和外直肌附着处血管充血，可在眼球极度外展位时发现。通过眼眶超声波、CT和MRI检查均可发现这些肿胀的眼外肌。本病的发病与自身免疫有关。有作者发现患者血清中存在抗眼肌可溶性自身抗体，能与眼肌发生免疫反应；也有研究表明，有眶后肌抗原的免疫反应存在，该处有免疫复合物的沉积。本病常为自限性过程，因此较难评价药物的疗效，当然采用药物来保持甲状腺机能的正常状态是可取的。如果突眼症状很轻，仅需局部应用肾上腺受体阻断剂（如5%胍乙啶滴眼剂）以防止角膜干燥。严重突眼及眼外肌麻痹可应用大剂量皮质类固醇激素治疗。对许多患者，使用皮质激素可使之渡过甲亢危象；同时避免严重突眼和手术风险。突眼有损害角膜或致盲可能时需进行睑缝合术或行眶后减压术以挽救视力。

三、甲亢性周期性麻痹

甲亢性周期性麻痹(thyrotoxic periodic paralysis)与家族性周期性麻痹相似,均表现为四肢肌及躯干肌轻至重度的肌无力发作,通常头面部肌肉不受影响。肌无力多在数分钟至数小时内达高峰,持续半天或更长时间。与典型的低钾性麻痹不同,甲亢性周期性麻痹不是一种家族性疾病,且其常于成年早期发病,发作次数较频,持续时间较短,常伴心慌、出汗、心律失常等植物神经症状。当甲亢症状不明显时常易误诊或漏诊。对一些周期性麻痹治疗效果欠佳时,均应行甲状腺功能检查,以提高该病的检出率。大多数甲亢病例在肌无力发作期间血钾偏低,给予氯化钾口服治疗可终止发作,有效治疗甲亢后可消除肌无力发作。

四、伴有甲亢的重症肌无力

典型的自身免疫性、抗胆碱酯酶治疗有效的重症肌无力可伴有甲亢或甲减。约5%左右的重症肌无力患者伴有甲亢，它们可同时出现或先后出现。慢性甲亢性肌病可与重症肌无力同时存在，一般不影响对新斯的明的反应性及所需量。而甲减合并重症肌无力往往会加重肌无力的症状，从而使新斯的明的治疗量大大提高，且有时可诱发肌无力危象，因此甲状腺素对治疗有益，且可使患者的肌无力症状恢复至甲减发病前水平。重症肌无力应被视作独立于甲状腺疾病的一种自身免疫性疾病，须分别治疗。

五、甲减性肌病

甲减性肌病（hypothyroidism myopathy）常表现为弥漫性肌痛，肌肉体积增大、僵硬及肌肉舒缩迟缓。约50%的患者发生肌无力，以四肢近端肌最明显。1/3患者在直接叩击肌

肉时出现肌丘现象。无论表现为黏液水肿还是克汀病，均可有舌体增大和构音障碍。克汀病合并上述肌肉异常称为 Kocher – Debré – Semelaigne 综合征，而成人期黏液水肿伴肌肉肥大称为 Hoffmann 综合征，后者与先天性肌强直在临床表现上较相似。血清 CPK 升高，多在正常的 10 倍以上。肌电图检查呈肌源性损害且常见有异常高频放电。肌活检病理表现为肌纤维形态大小不一，有空泡变性、灶性坏死和再生等变化；Ⅱ型纤维减少和萎缩；肌浆网轻度扩张，肌纤维膜下糖元轻度增多。应用甲状腺素治疗后肌病可以好转。

（慕容慎行）

第十节 类固醇肌病

1932 年 Chushing 首先观察到皮质类固醇激素可导致肌肉萎缩和肌无力，并提出类固醇肌病（steroid myopathy）的概念。由于临床上类固醇激素被广泛使用，类固醇肌病并不少见。

一、病因和病理机制

确切的发病机制不明。可能是通过影响蛋白质的代谢，使肌肉收缩成分的合成和分解过程失衡，导致临床出现肌无力和肌萎缩。类固醇可以抑制 RNA 的合成，降低蛋白质的翻译效率，从而阻断蛋白质的合成。类固醇还可以通过泛素蛋白酶系统和碱性肌原纤维蛋白酶促进肌肉收缩蛋白的分解。肌细胞蛋白质合成减少，分解亢进的直接后果是肌原纤维的结构改变，功能下降。类固醇肌病的发生与类固醇的剂量和治疗时间无肯定关系，在长期治疗过程中如果突然增加剂量可能导致发生类固醇肌病，也有人认为剂量越大疗程越长，越容易出现类固醇肌病。此外含氟的类固醇制剂可能更容易引起类固醇肌病。

二、病 理

急性类固醇肌病病理表现为大量的肌纤维坏死、再生和吞噬现象，也可有广泛的肌纤维萎缩，两型纤维均受累。慢性类固醇肌病主要病理改变为选择性Ⅱ型肌纤维萎缩，肌坏死和再生不明显，因而有学者提出对此类患者使用“类固醇肌萎缩”较“类固醇肌病”更为确切。超微结构观察可见肌膜下和肌原纤维间糖原和脂质轻度增加，线粒体变性。

三、临 床 表 现

类固醇肌病可分为急性和慢性两种类型。急性类固醇肌病多见于接受皮质类固醇治疗的持续性哮喘或阻塞性肺病的重症患者，起病急骤，可迅速累及四肢肌群和呼吸肌，表现为严重的全身性肌力减退，腱反射减弱或消失，呼吸困难。慢性类固醇肌病较急性常见，起病隐匿，主要表现为盆带肌无力，并逐渐进展，波及肩胛带肌和四肢近端肌群。主观的肌无力症状往往较客观的肌力检查重。肌痛常见，类固醇减量后，肌痛消失，表明肌痛是类固醇肌病的症状之一。慢性类固醇肌病的血清肌酶大多正常。尿肌酸的排泄量明显增加，且在疾病早期即可以出现，因而是诊断类固醇肌病的一项敏感指标。肌电图检查无特异性，可以为神经源性、肌源性或混合性，急性型可伴有大量的自发活动。

四、诊断和鉴别诊断

慢性类固醇肌病起病隐匿，容易漏诊。临床诊断主要依据以下几点：①应用类固醇治疗后出现肌肉无力伴严重的Cushing综合征，24小时尿酸排泄量增加；②应用类固醇治疗多发性肌炎时，肌无力症状加重，但血清CK水平稳定，24小时尿肌酸增加或类固醇加量后出现肌无力；③肌肉活检示选择性Ⅱ型肌纤维萎缩伴Ⅰ型纤维内脂质增加；④对疑有类固醇肌病的患者，撤停类固醇后，肌无力缓解，即可确诊。

五、治疗和预后

慢性类固醇肌病多在停药后数周或数月内恢复，部分使用含氟制剂在改用非氟制剂后肌无力症状可缓解。采用隔日给药的方法、减少类固醇的用量以及经常进行蹬车、举重等体育锻炼均对治疗和预防类固醇肌病有利。男性同化激素苯丙酸诺龙能部分对抗类固醇的促蛋白分解作用，可用于预防类固醇肌病的发生。

临床病例讨论

病历摘要 女性，40岁。因面部及双上肢皮肤红斑7年，加重1年，以红斑狼疮收入皮肤科病房。患者7年前出现面部及四肢红斑，灼热感，无痛痒，时好时坏。曾按红斑狼疮间断服用氟美松治疗，3～4mg/d。1年前病情加重，伴低热和关节疼痛，遂改为持续服用氟美松4mg/d，连续1年症状仍未控制，继之入院，给氟美松10mg/d，静脉点滴，半月后左踝上方出现脓肿，并伴有双下肢无力，下蹲后不能站立，行走困难。

体格检查 血压154/115mmHg，Cushing面容，向心性肥胖，四肢伸侧及面颊部可见局限性红斑，髂腰肌肌力弱，四肢远近端肌力接近正常，无萎缩和肌肉压痛，腱反射正常，无感觉障碍，无锥体束征。左踝上方可见一脓肿，已破溃。

辅助检查 EMG示肌源性损害，血清CK正常ESR 40mg～60mm/h（3次），ANA（+），LE细胞（-），尿蛋白2.88g/24h，尿肌酐0.9mmol//24h，尿肌酸124μmol/24h，500mg/dl。疑为红斑狼疮合并多发性肌炎行肌活检。病理组化染色示肌纤维明显大小不等（图30-65），Ⅱ型肌纤维明显萎缩，Ⅰ型纤维大小正常，形态变圆（图30-66）。ORO染

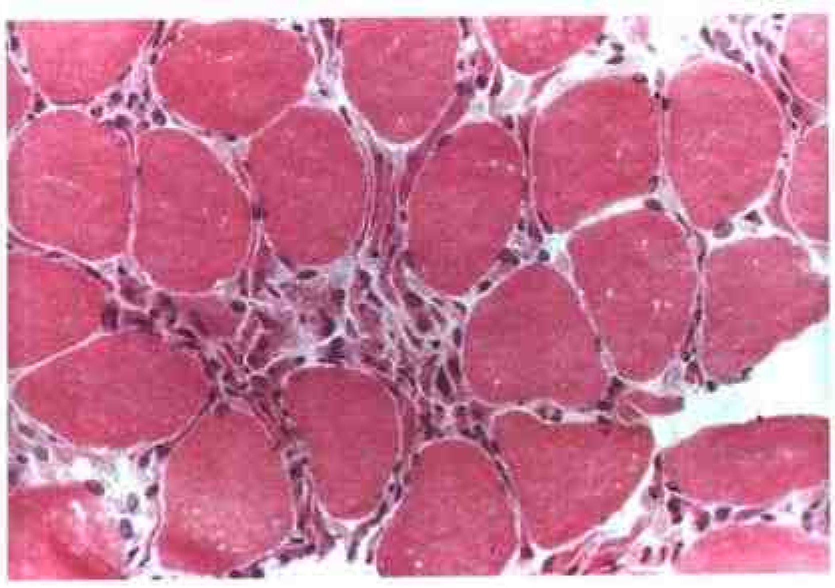


图30-65 萎缩肌纤维呈小角形或长条形，与正常大小肌纤维相间排列，正常大小肌纤维形态变圆 HE×240

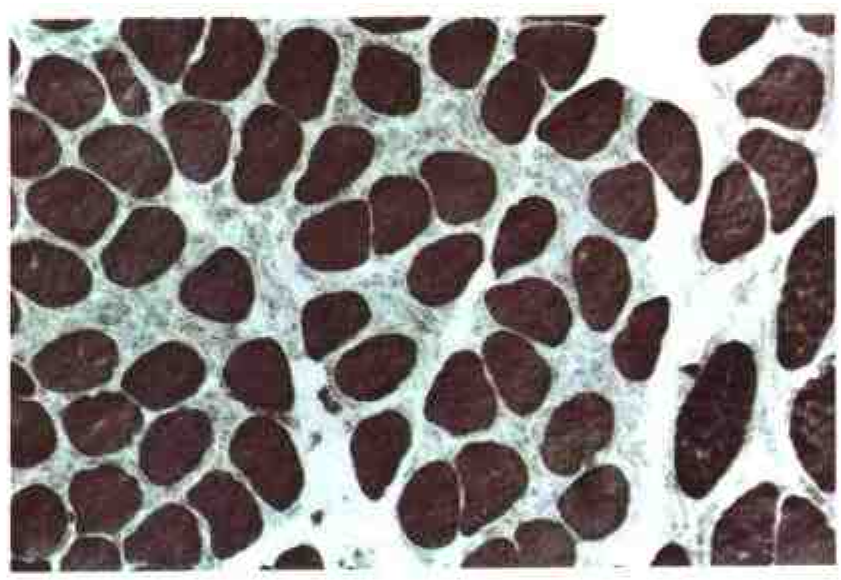


图30-66 示选择性Ⅰ型纤维萎缩 ATP酶(pH4.3)×180

色可见Ⅰ型纤维内脂滴粗大，数量增多。PAS染色见糖原轻度增多，NADH－TR、MGT染色无特殊的异常发现。未见肌纤维坏死、再生和炎细胞浸润。结论：肌活检观察符合类固醇肌病的病理改变。

治疗经过 停用氟美松，改为氢化可的松300mg/d，环磷酰胺0.2g/隔日。1月后氢化可的松减量至150mg/d，此时患者肌无力症状基本消失，可独立行走，下蹲后可自行站立。

讨论 本例患者原发病为红斑狼疮，治疗过程中出现肌无力，考虑有合并多发性肌炎的可能。但血清肌酶不高，不支持炎症性肌病。鉴于患者持续服用氟美松达1年之久，已出现严重的Cushing综合征表现，在突然增加氟美松用量15天后出现肌无力，还应考虑类固醇肌病的可能。肌肉活检病理检查示严重的选择性Ⅱ型肌纤维萎缩，而无炎细胞浸润和肌纤维坏死，提示类固醇肌病。激素减量，并改为不含氟的氢化可的松和环磷酰胺联合治疗1月后，肌力恢复正常。病程演变完全支持类固醇肌病的诊断。本例患者及时行肌肉活检排除合并多发性肌炎，对明确诊断和指导治疗极为重要。因为如果确定为红斑狼疮合并炎症性肌病，应加大免疫抑制治疗，这与类固醇肌病的处理原则完全相反。本例的突出特点是肌活检发现明显的选择性Ⅱ型纤维萎缩，全部Ⅱ型纤维均萎缩成小点状，而Ⅰ型纤维相对完好，表明类固醇主要影响Ⅱ型纤维的代谢。类固醇的这种影响是可逆性，即使肌纤维萎缩的程度非常严重，撤停类固醇后仍可恢复正常，表明类固醇肌病预后良好。

（焉传祝）

第十一节 先天性肌病

先天性肌病是指出生时或青少年期发生的肌肉疾病，多数为遗传性，临床上包括两大组，一组为先天性肌营养不良，其肌肉病理改变符合肌营养不良的特征，预后较差；另一组为相对良性非进行性先天性肌病，多数进展缓慢，肌肉组织病理、组织化学或超微病理检查可发现诸如轴空、中央核、杆状体、管状积聚物等具有特征性的改变。

一、非进行性先天性肌病

目前报告的非进行性先天性肌病已达40余种，其中经典类型有以下5种：

1. 中央轴空病（central core disease）
2. 多轴空病或微轴空病（multicore/minicore disease）
3. 杆状体肌病（rod myopathy）
4. 肌管肌病/中央核肌病（myotubular myopathy/central nuclear myopathy）
5. 先天性肌纤维类型不均衡（congenital fiber-type disproportion）

近年来新报告的一些先天性肌病虽已被广泛接受，但作为独立的疾病尚缺乏足够的病例数量和恒定的临床病理联系，这些先天性肌病包括：

1. 均质小体肌病（hyaline body myopathy）
2. 胞浆体肌病（cytoplasmic myopathy）
3. 球状体肌病（spheroid body myopathy）
4. Mallary小体肌病（Mallary body-like myopathy）

5. 肌浆体肌病（sarcoplasmic body myopathy）
6. 颗粒细丝小体肌病（granulofilamentous body myopathy）
7. 指印体肌病（fingerpoint body myopathy）
8. 斑马体肌病（zebra body myopathy）
9. 还原体肌病（reducing body myopathy）
10. 肌质管肌病（sarcotubular myopathy）
11. 管状聚集性肌病（tubular aggregate myopathy）
12. Danon 肌病（Danon myopathy）
13. Ⅰ型纤维优势（type Ⅰ fiber predominance）
14. 单一Ⅰ型纤维肌病（uniform type Ⅰ fiber myopathy）
15. Ⅰ型纤维发育不良（type Ⅰ fiber hypotrophy）
16. 先天性肌无力综合征（congenital myasthenic syndromes）
17. 无特异性病理象的先天性肌病

此外还有一些不肯定的先天性肌病的个案病例报告，如选择性肌球蛋白变性肌病（selsctive myosin degeneration myopathy）、肌动蛋白积聚性肌病（actin aggregate myopathy）等。

（一）病因和发病机制

多数先天性肌病的病理机制不明，目前仅有3种类型已确定其基因定位，中央轴空病定位于19q，与恶性高热的 ryanodine 基因为等位基因。常染色体隐性遗传的杆状体肌病基因定位于2q43a。急性致死性肌管肌病的基因定位于 HXq28。

免疫组织化学研究发现一些类型的先天性肌病，其肌浆内有某种蛋白质的异常增多或积聚，如杆状体肌病可见α-辅肌动蛋白（α-actinin）积聚，肌管肌病和颗粒细丝小体肌病可见波形蛋白（vimentin）积聚。结蛋白（desmin）积聚见于肌管肌病、胞浆体肌病、肌浆块肌病，中央轴空病等。α-B Crystallin 积聚见于球状体肌病、胞浆体肌病和颗粒细丝小体肌病。这些蛋白质的异常积聚可能与先天性肌病的发病机制有关，但其确切的病理意义不明。

（二）病理

先天性肌病除通过组织病理、酶组织化学和超微病理观察发现如中央轴空、中央核、肌浆块、胞浆体、斑马体、指印体等各自独有的特征性病理改变外，大多数先天性肌病还具有以下共同组织病理特点：①选择性Ⅰ型肌纤维萎缩；②$Ⅱ_B$型肌纤维缺失；③Ⅰ型纤维优势。

（三）临床表现

先天性肌病的患儿大多自乳儿早期即有肌无力和肌张力低下，发育成长延迟，处女步行晚，会走后也不会跑，易跌倒，上下楼梯费力。多数患儿身材消瘦，脸型较长，几乎均有硬腭抬高。常于疾病早期即可见到关节挛缩、脊柱侧弯。多数患者全身性肌力低下，以四肢近端重，面肌、咽喉部肌肉、舌肌、颈肌和眼外肌亦受累，多有鼻音，腱反射减弱或消失。血清 CK 多正常或轻微升高。肌电图正常或肌源性损害。

有些先天性肌病临床表现有很大的异质性，在起病年龄、进展速度和预后方面完全不同，据此又可分为不同的亚型，如杆状体肌病通常分为先天性急性致死型、先天性稳定型或缓慢进展型、亚临床型和成年起病型4个临床亚型。还有一些先天性肌病有某些较为特

征的临床表现，对临床诊断和鉴别诊断有一定意义（表 30-3）。

表 30-3 非进行性先天性肌病的一些特殊的临床表现

肌病类型	面肌受累	眼外肌麻痹	呼吸困难	骨骼畸形	心肌受累	脊柱强直
中央轴空病	+		+	+		+
多轴空病		+	+		+	+
微轴空病	+	+				+
杆状体肌病	+	+	+		+	+
胞浆体肌病	+		+		+	
Mallary 样小体肌病	+		+		+	
肌浆块肌病			+		+	
颗粒细丝小体肌病			+		+	
肌管肌病/中央核肌病	+	+	+	+		+
还原体肌病			+			
肌管积聚性性肌病	+				+	
先天性肌纤维类型不均衡	+	+	+	+		
单－Ⅰ型纤维肌病	+			+		
先天性肌无力综合征	+	+		+		

1. 中央轴空病　Shy 和 Magee 于 1956 年首先报道了一个家族 3 代 5 个患者，该病呈散发性，常染色体显性和隐性遗传。出生后起病，主要表现为肢带肌及近端肌无力，早期即可见到脊柱侧弯和四肢关系挛缩，肌张力低下，患儿不能站立，坐立不稳，重者常因呼吸困难和肺部感染而夭折。多数病例为非进展性，腱反射正常或减弱、消失，智能正常。血清肌酸激酶（CK）正常，成年人可稍高，肌电图可见短时限、低电位及多相运动单位，运动传导速度正常。肌活检在还原辅酶Ⅰ－四氮唑还原酶（NADH－TR）染色时示肌纤维横切面中央有 1 个不着色的部位，中央轴空即因此而得名（图 30-67）。轴空部位线粒体氧化酶、磷酸化酶染色不着色，糖原含量降低或缺乏。肌原纤维 ATP 酶活性正常或降低。电镜下示轴空区肌原纤维结构破坏，线粒体、糖原颗粒及肌管系统减少或消失，Z 盘不规则，呈水波纹状，有灶性肌丝缺失，轴空改变几乎均在Ⅰ型纤维中，多数病例缺乏Ⅱ型肌纤维，且Ⅰ型肌纤维直径明显减少。

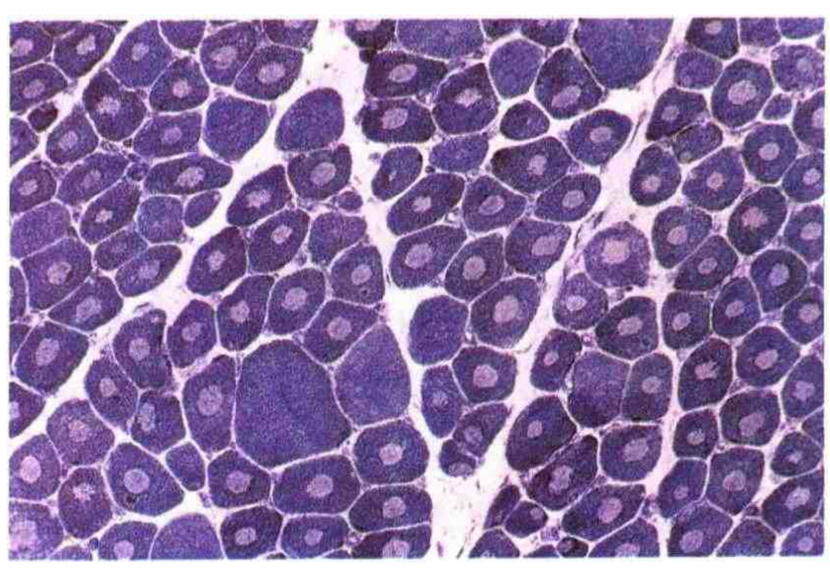


图 30-67 中央轴空病，肌纤维中央氧化酶缺失 NADH-TR × 150

2. 多轴空病/微轴空病　本病由 Engel 等于 1966 年首先描述。临床特征与中央轴空病一致，所不同的仅为肌活检 NADH 染色示肌纤维内出现多个轴空或微小轴空，

因轴空区线粒体氧化酶活性缺乏，应用氧化酶染色技术能清晰显示（图 30-68）。电镜下病灶区线粒体减少甚至完全缺失，Z 盘增粗，呈水波纹状，糖原颗粒及肌管系统减少，可见肌原纤维崩解。与中央轴空病相比其轴空直径较小，纵切可见轴空延伸较短而不像中央轴空病那样可延伸肌纤维全程。此外多轴空病的轴空可出现在两型纤维中而中央轴空则以Ⅰ型纤维为主。值得注意的是多轴空和微轴空可在其他疾病过程中出现，如恶性高热、肌营养不良、多发性肌炎、失神经性肌萎缩等，为继发性非特异性病理改变，应注意鉴别。

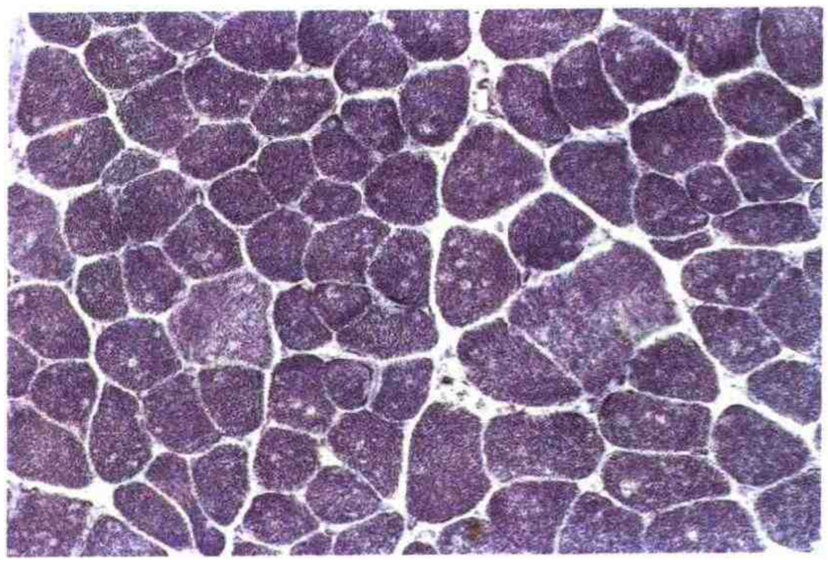


图 30-68　多微轴空病，肌纤维内多个微小片状氧化酶缺失区 NADH-TR×200

3. 杆状体肌病　本病由 Shy 于 1963 年首先命名，呈散发性或常染色体显性和隐性遗传。该病按临床特征可分为 4 个类型：①先天性急性致死型：该型出生时即出现全身肌无力及肌张力低下，以肩胛带及盆带肌受累明显，常伴脊柱侧弯等畸形，多因呼吸衰竭而死亡；②先天性相对稳定或缓慢进展型；③亚临床型：该型无明显临床表现，仅在肌肉活检时发现异常；④成年起病型。血清 CK 正常或稍高，肌电图可见病理干扰相。肌肉活检突出改变为肌纤维内出现杆状体。HE 染色难以识别，在改良 Gomori 染色时最清晰，可见杆状体染成紫红色，长 1～7μm，宽 0.3～3.0μm，随机分布于肌膜下或核周（图 30-69）。此外肌纤维直径大小不一，多数直径小于正常，Ⅰ型纤维占优势，Ⅱ型纤维减少，$Ⅱ_B$ 纤维缺乏。组织化学染色杆状体区酶活性消失，电镜下杆状体为电子致密结构，成群分布于肌膜下或肌原纤维间，Z 盘增粗呈短棒状（图 30-70）。已证实杆状体来源于 Z 盘。值得注意的是杆状体为非特异性病理改变，少量杆状体可见于其他多种类型的肌病。只有杆状体明显增多，且为最突出的病理改变时才考虑有杆状体肌病的可能。

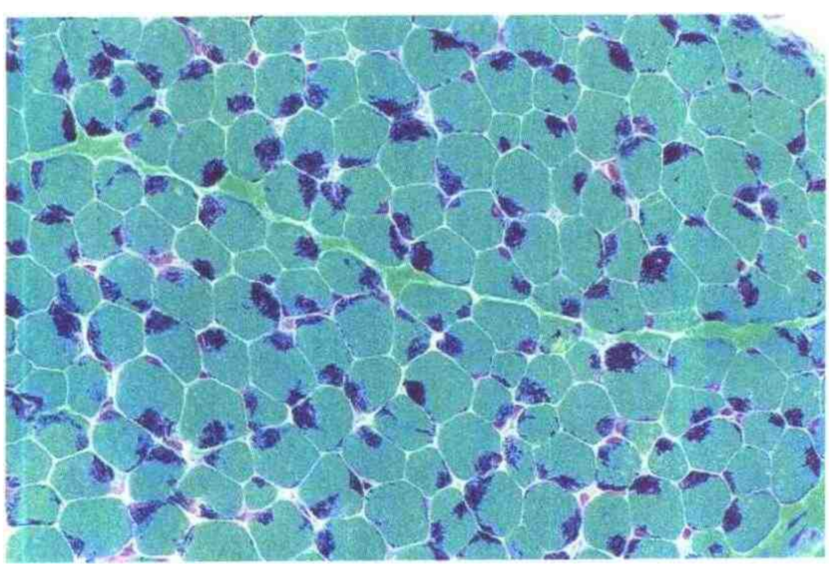


图 30-69　杆状体肌病，示肌膜下深紫色颗粒状物积聚　MGT×300



图 30-70　电镜下杆状体呈短棒状，与 Z 盘相连　EM×1 000

4. 肌管肌病 发生在成人时又称中央核肌病（centronuclear myopathy）。本病由 Spiro 于1966年首先报告。根据遗传类型不同分为4型：①先天性常染色体隐性遗传型；②先天性性连锁隐性遗传型；③常染色体显性遗传型；④非遗传型。主要临床特点为幼年、少年或青年缓慢起病，半数以上患者有眼睑下垂，眼外肌运动障碍，双侧面肌、颈肌无力，也可有 Mobius 综合征的外观，全身骨骼肌肌力轻度减退。多数腱反射消失。有的病例智能发育延迟，血清 CK 正常或稍高，肌电图无肯定异常，肌活检示至少20%以上的肌纤维出现1～4个中央核，有核周空晕，肌膜核消失，在 HE 及改良 Gomori 染色中即可清晰查见，纵切面中央核呈链状排列，此外常见Ⅰ型纤维直径缩小，Ⅱ型纤维正常，通常Ⅰ型纤维占优势。电镜下核周空晕区肌原纤维缺失，由成群的线粒体、脂褐素、糖原颗粒、内质网、自噬泡等所取代。

5. 先天性肌纤维分型不均 由 Farkas－Bargeton 等于1968年首先描述，Brooke 在1973年命名该病。主要临床特点为：①出生即有肌张力极度低下及肌无力，但无进行性加重；②半数患儿有骨骼畸形，如先天性髋关节脱位、脊柱后突等；③肌无力个体差异很大，重者不能运动；④智能正常；⑤出生后头2年症状缓慢加重，此后渐趋稳定，甚至略有好转，血清 CK 正常或稍高，肌电图检查正常或短时限多相电位，神经传导速度正常。肌活检示两型纤维直径有显著差异。Ⅰ型纤维相对细小，Ⅱ型纤维尤以$Ⅱ_B$纤维明显粗大，Ⅰ型纤维的平均直径较Ⅱ型纤维至少小12%，但Ⅰ型纤维在数量上占优势。

6. 肌质管性肌病 多为常染色体隐性遗传，病理特征为肌纤维内出现大量空泡，后者对糖原、脂质酸性粘多糖及磷酸酶均呈阴性反应，电镜示空泡由膜样结构包绕，与T小管关联，提示为肌浆网小管。

7. 指印体肌病 肌活检示Ⅰ型纤维正常或变小，Ⅱ型纤维肥大，Ⅰ型纤维内有包涵体样结构，电镜示包涵体为同心圆形排列的指印样结构，并由此而得名。

8. 还原体肌病 肌纤维直径大小不等，Ⅰ型纤维占优势，许多肌纤维内出现圆形或椭圆形嗜酸性包涵体，多位于肌膜下，单个或成群分布，电镜下为无膜包绕的成堆糖原、核糖体和大量含糖原颗粒、自噬泡及髓样小体。

9. 管状聚集性肌病 电镜下观察管状聚集是一种具有双壁结构的平行排列的小管在肌膜下呈团簇状聚集。MGT 染色可见聚集的小管染成红色，NADH 深染（图30-71）。小管的来源仍有争议，可能与肌浆网的增生有关。

管状聚集是一种非特异性的病理改变，可见于一些已知的肌病如低钾性周期性麻痹、先天性肌强直、先天性副肌强直、慢性药物中毒、先天性重症肌无力综合征等。但管状聚集还可作为一种典型的病理特征见于某些本质未明的肌病综合征，后者称为管状聚集性肌病，主要包括以下几种类型：①常染色体显性或隐性遗传，儿童或成人早期发病，主要表现为慢性进行性肢带肌无力；②常染色体隐性遗传，临床表现为儿童期起病的近端肌无力，患儿易疲劳，肌无力与运动负荷增加有关，休息数小时后可缓解或消失，对吡啶斯的明治疗有反应；③为一些散发病例，临床表现为活动后肌肉痉挛、疼痛和僵硬。

二、先天性肌营养不良

先天性肌营养不良是指出生时或出生后数月内即出现的肌力、肌张力低下和关节挛缩。肌活检病理可见典型的肌营养不良改变。本病1960年由日本学者福山首先提出，但

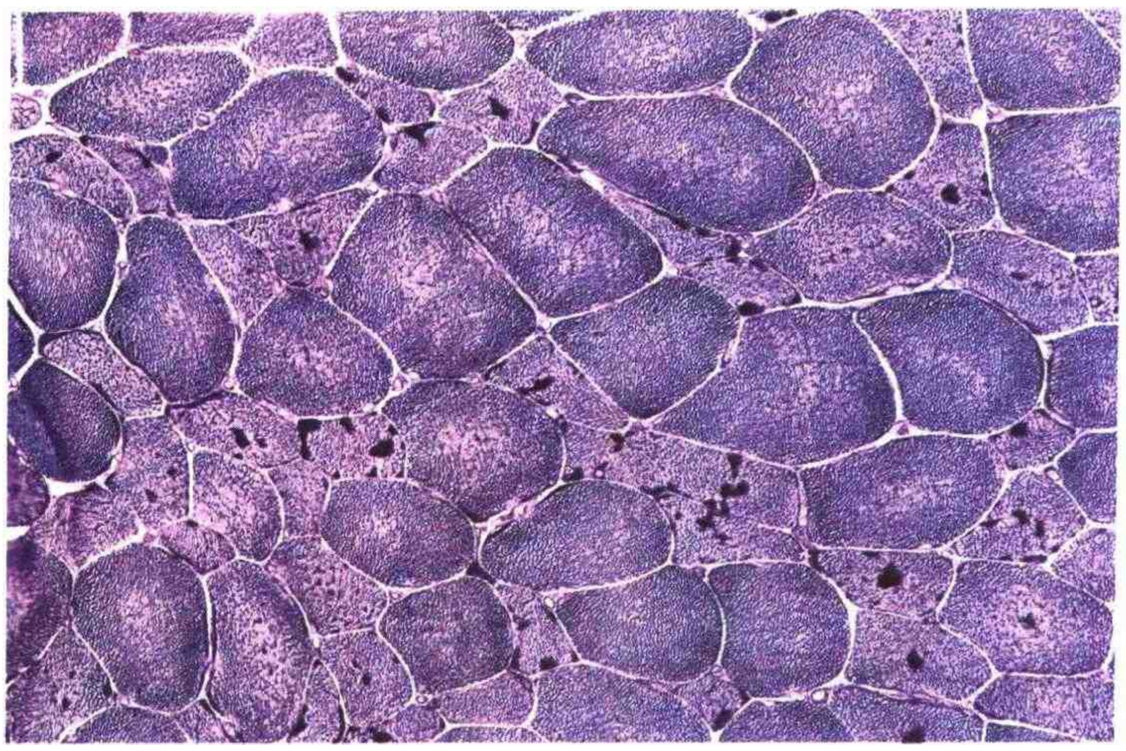


图 30-71 管状积聚性肌病，小管聚集处氧化酶活性增强（呈深蓝） NADH-TR×200

因缺乏完整的病理资料，长期以来一直存在争论。随着分子生物学的研究进展，目前先天性肌营养不良作为一个独立的疾病类型已经得到国际公认。先天性肌营养不良主要有以下几种类型：

1. 福山型（Fukuyama type） 本型的主要特点为进行性肌营养不良伴广泛的神经系统先天畸形，包括大脑、小脑的脑回增多、增宽，脑沟变浅，脑白质广泛营养不良。有时还伴有脑积水和视网膜变性。肌肉病理改变为肌纤维坏死、再生和肌间质增生，肌纤维merosin染色呈阳性。本型为常染色体隐性遗传，基因定位于9q31－33，编码蛋白为Fukutin。日本多见，多在出生后6个月内发病，临床表现为肌力肌张力低下，抬头、端坐延迟，面肌受累明显，呼吸肌也可受累，仅少数患儿可独立行走，常有假肥大和关节挛缩，精神发育迟滞。血CK常增加10～60倍。多在2～23岁内死亡。

2. 非福山型 指除福山型以外的其他类型先天型肌营养不良。主要包括merosin缺乏症、Walker－Warberg综合征、肌－眼－脑病（muscle－eye－brain disease，MEBD）、先天性肌营养不良合并脊柱强直和Ullrich病。

（1）Merosin缺乏症 merosin是位于细胞外基质中的一种基底膜层黏连蛋白α（Laminin α）的同功体（isoform），它与肌膜上的营养不良糖蛋白α（dystroglycan－α）紧密结合，后者又通过营养不良糖蛋白β与肌浆内的细胞骨架蛋白dystrophin结合形成紧密连接的复合体。Merosin缺乏可造成细胞骨架和细胞外基质的连接破坏，导致肌纤维变性、坏死。本型先天性肌营养不良欧美多见，为常染色体隐性遗传，基因定位在6q22－23。肌肉病理改变同福山型，但merosin免疫组织化学染色阴性。患儿多在出生时或出生后6个月内发病，表现为肌力、肌张力低下，关节挛缩，面肌和呼吸肌受累，无眼部症状。没有或仅有轻微的精神发育迟滞。颅脑CT可见广泛的白质低密度，脑MRI示白质内异常信号，脑皮质改变很轻，此点与福山型不同。

（2）肌－眼－脑病 由芬兰学者Santavouri首先报告，故又称Santavouri病。主要特点为先天性肌营养不良伴视网膜变性、视神经萎缩、巨脑回、多小脑回（polymicrogyria）、脑

积水、透明隔和胼胝体发育不全或缺损。本型为常染色体隐性遗传，基因定位与福山型不同，位于1p32－34，肌肉活检 merosin 染色阴性。临床表现与福山型比较，眼部症状明显。

（3）Walker－Warburg 综合征 本型特点为先天性肌营养不良伴无脑回畸形或称滑脑症（lissencephaly）、小脑和视网膜异常。为常染色体隐性遗传，基因定位不清，但已排除9q31－33位点。肌肉 merosin 免疫组织化学染色阳性。患儿多在9个月内死亡。

（4）先天性肌营养不良合并脊柱强直综合征 本型由 Dubowitz 首先报告，主要特点为肌张力低下，颈肌和呼吸肌受累明显，儿童期即出现呼吸困难，肌萎缩显著而肌力下降相对较轻微，脊柱肌明显挛缩，引起脊柱侧弯和屈曲性强直，四肢关节也有不同程度挛缩。智力和心功能正常。本病为常染色体隐性遗传，基因定位于1p35－36。肌肉 merosin 免疫组织化学染色阳性。

（5）Ullrich 病 又称先天性无张力性硬化性肌营养不良症（congenital atonic－sclerotic muscle dystrophy），由 Ullrich 于1930年首先报告。主要临床特点为自幼肢体无张力，肢体细长，躯干肌挛缩，脊柱侧突，四肢近端关节挛缩，远端关节过度伸展，腱反射正常，脑神经支配肌受累较轻。本病进展极其缓慢，几乎不影响寿命。血 CK 正常，肌电图为肌源性损害。肌活检可见肌纤维大小不等，肌间质增生，偶见肌纤维坏死伴吞噬反应。最新的研究显示（Higuchi 等，2001），本病有胶原Ⅵ蛋白缺乏，COLⅥα2 基因 14 号外显子有 20bp 缺失，后者引起“移框”（frameshift），使终止码提前出现，产生一个切断的胶原Ⅵα2 链。根据上述临床、病理和分子生物学特点，本病应该属于胶原病范畴，肌肉的改变可能为继发。

临床病例讨论

病例1

病历摘要 患者，男，10岁。右眼睑下垂1年8个月。开始较轻，以后逐渐加重。无复视，无头痛、呕吐，无肢体无力，运动发育与同龄儿童相比完全正常，在学校的体育比赛中曾经多次获奖。曾经在国内两家大医院做新斯的明试验均为阴性。曾服用强的松15mg/d治疗2个月，症状无改善。患儿既往健康，无家族史。

体格检查 右眼睑下垂，遮盖1/2瞳孔，瞳孔直接和间接对光反射均正常，眼球各方向运动正常，无复视。各脑神经检查无异常。四肢肌力肌张力正常，腱反射对称（＋＋），无锥体束征。无肌萎缩。

实验室检查 北京协和医院检查 EMG 正常，血乳酸 0.8mmol/L（正常），血 CK 279U/L（正常值 120～230U/L）。胸腺 CT 未见异常，甲状腺功能检查正常。血 Ach－R 抗体阴性。

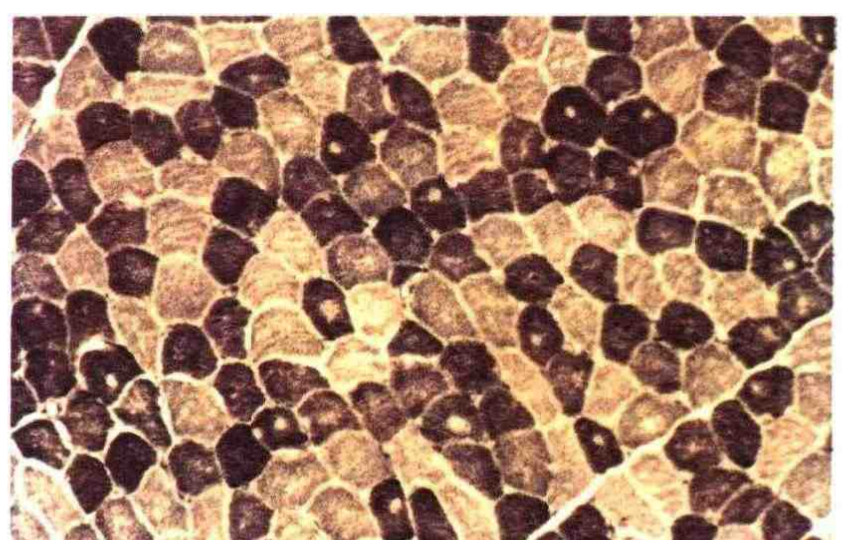


图30-72 微轴空病，肌纤维中央氧化酶缺失 NADH-TR×150

肌活检病理 左侧肱二头肌活检 HE 染色示肌纤维大小基本正常，未见坏死和再生纤维，MGT 染色未见破碎红纤维（RRFs）。NADH 染色可见约半数Ⅰ型纤维内氧化酶呈小片状缺失，形成微轴空（图30-72）。ATPase 染色未见同型肌群化现象，

PAS、ORO、SDH、COX 也无其他特殊发现。病理诊断：微轴空病。

讨论 本例患者临床仅表现为单侧眼睑下垂，多家医院都曾怀疑过眼肌型重症肌无力，但反复新斯的明试验和血清 Ach－R 抗体检查均阴性，且强的松治疗无效，基本排除了重症肌无力的可能。最终的肌活检证实为中央轴空病。本病诊断的难点在于缺乏肢体和躯干肌无力，受累肌肉仅局限于上睑提肌。虽然中央轴空病或多轴空病可有眼外肌麻痹，但多同时有全身肌无力，仅累及上睑提肌者罕见，检索以往的文献，仅有一例类似的病例报告（1991）。

病例 2

病历摘要 患者，女，6 岁，家长发现患儿自幼行走无力，不能跑，不能跳，随着年龄的增长，上述症状越来越明显，现在行走时身体轻度摇摆，上楼困难。无肌肉疼痛和跳动，无肢体麻木。患儿为第一胎，足月顺产，6 个月会坐，1 岁 6 个月会走。无家族史。

体格检查 双眼睑轻度下垂，遮盖 1/5 瞳孔，余脑神经检查未见异常。三角肌、冈上肌、冈下肌肌力 3～4 级，肱二头肌、肱三头肌肌力 4 级，腕关节伸屈肌力 4 级。髂腰肌、股四头肌、胫骨前肌和腓肠肌肌力均 4 级，无明显肌肉萎缩。四肢腱反射对称性减弱（±）。无锥体束征，无肌束颤动，无肌肉压痛，无骨关节畸形，无感觉障碍。

实验室检查 肌电图检查提示轻度肌源性损害，血清肌酶正常，腰椎正侧位片未见异常。心电图和心脏超声检查正常。

肌活检病理检查 肌纤维大小不等，未见坏死和再生纤维，肌内核明显增多，达 40%（图 30-73），肌间质无明显增生。ATP 酶染色示选择性 Ⅰ 型纤维萎缩，Ⅰ 型纤维优势，占 80%，$Ⅱ_B$ 型纤维缺失（图 30-74）。MGT、NADH、COX、SDH、PAS 和 ORO 染色未见特殊异常。病理诊断：中央核肌病。

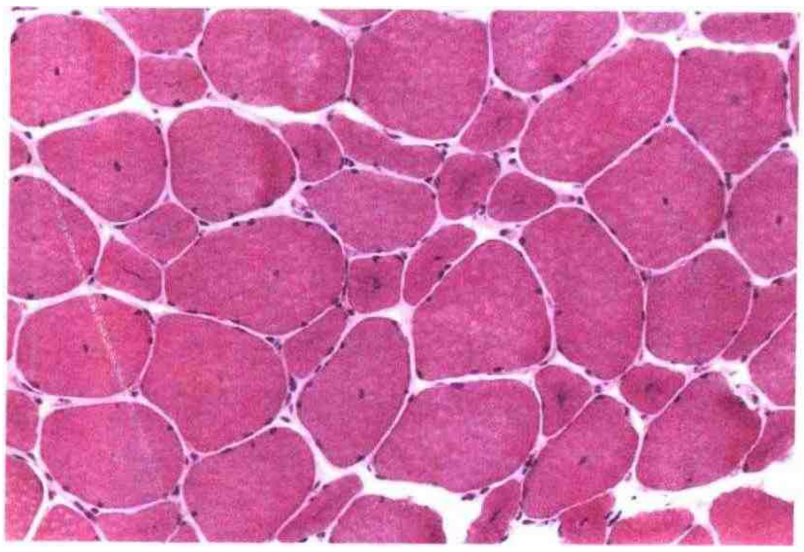


图 30-73 肌管肌病，示多数肌纤维有中央核 HE×150

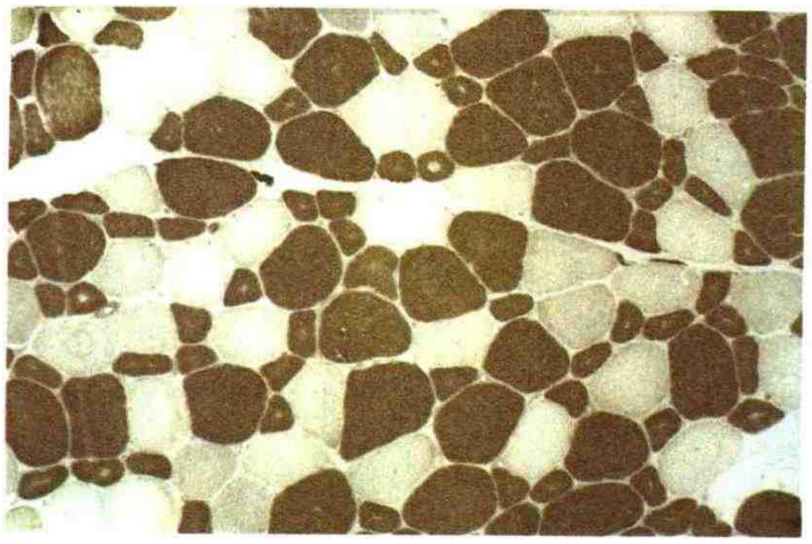


图 30-74 肌管肌病，示选择性 Ⅰ 型纤维萎缩，$Ⅱ_B$ 型纤维缺失 ATP 酶(pH4.6)×100

讨论 本例患儿自幼儿起病，表现为四肢均匀无力，缓慢进展，临床符合先天性肌病，肌肉活检发现内核纤维达 40%，且有 Ⅰ 型纤维萎缩和优势，Ⅱ B 型纤维缺失，病理改变符合典型的中央核肌病。本病临床上应与进行性肌营养不良和儿童期发生的脊髓性肌萎缩中间型以及线粒体脑肌病进行鉴别。本例患儿为女性，肌酶谱正常，无明显的假肥大现象，临床不符合 DMD 或 BMD。肌电图示肌源性损害，不支持脊髓性肌萎缩。先天性肌病与线粒体脑肌病均多见于儿童，且都可有眼睑下垂，二者临床有时不易鉴别，最终确诊要

依靠肌肉活检。对发生在儿童的肌病，除非临床症状、体征、遗传家族史和病程符合典型的 DMD 或 BMD，应常规进行肌肉活检，以明确病理诊断。

病例 3

病历摘要 患者，女，36岁，颈部无力8个月，四肢无力伴肌萎缩6个月。8个月前无明显诱因出现颈部无力，有时仰头困难。6个月前左上肢无力，并逐渐消瘦，继而逐渐累及右上肢及双下肢，3个月前双上肢不能上抬，上楼困难。无肌肉疼痛，无皮疹，无吞咽困难，无肌跳。家族中无类似病史。既往健康。

体格检查 脑神经检查未见异常，颈前屈肌和背屈肌力均差，双三角肌肌力3级，双肱二头肌3～4级，左肱三头肌3级，右三头肌4级，髂腰肌3～4级，股四头肌3级，胫骨前肌、腓肠肌肌力5级，双手握力正常。四肢均匀性肌肉萎缩，左上肢较为明显，四肢腱反射对称性减低，无肌肉压痛，无感觉障碍，无锥体束征。

实验室检查 血清肌酶谱正常，乙肝表面抗原阳性，ASTZ（-），RF（-）。腰椎 CT 示 $C_{3/4,4/5,5/6}$椎间盘突出1～2cm，硬脊膜受压。肌电图示肌源性损害。

肌活检病理检查 肌纤维明显大小不等，Ⅰ型纤维明显萎缩，绝大多数Ⅰ型纤维内充满粗短的杆状小体或颗粒状物质，MGT 染色呈红色（图 30-75）。偶见单个坏死纤维，内核纤维多见，肌核大而疏松，少数纤维内可见囊状空泡形成。PAS、ORO 染色未见异常。电镜下可见肌纤维排列紊乱，大量棒状（rod）小体形成。

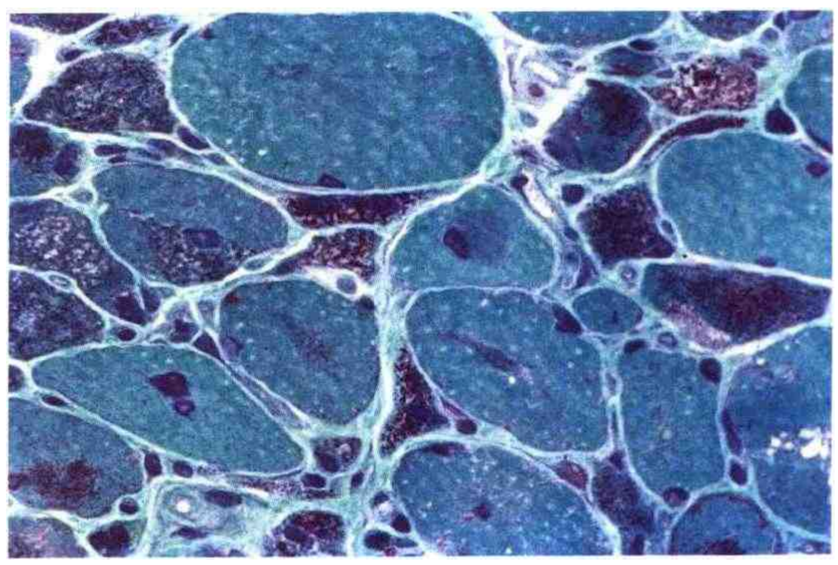


图 30-75 杆状体肌病，肌纤维内大量深紫色颗粒状物积聚 MGT×480

讨论 本例患者中年起病，以颈肌和四肢近端肌无力为主要临床表现，病情呈亚急性进行性发展，临床通常考虑有炎症性肌病、晚发型肢带型肌营养不良和代谢性肌病的可能。由于患者肌酶谱正常，炎症性肌病和肌营养不良的可能性较小，因此临床推断代谢性肌病的可能性较大。本例患者最后肌活检证实为杆状体肌病，确实出乎意料。成人型杆状体肌病十分少见，推测可能有两种情况，一种是确实为成年期后起病的杆状体肌病，另一种为亚临床型杆状体肌病在成年期急剧恶化。两种情况均无明显的临床特征，肌肉活检是惟一的确诊手段。本病的肌活检病理改变须与非特异性杆状体形成相鉴别，杆状体是一种非特异性的肌肉病理改变，少量的杆状体可见于大多数坏死和再生肌纤维内，只有当杆状体形成为突出的病理改变且不是继发于肌纤维坏死或再生时才考虑为杆状体肌病。

（焉传祝）

第十二节 远端型肌病

远端型肌病是一个临床集合名词，是指以四肢远端肌肉无力或肌肉萎缩起病或以远端肌无力或肌萎缩为主的一组肌病，包括多种临床、病理和遗传类型（见表 30-4）。

表 30-4　远端型肌病的类型及其临床、病理和分子病理机制的比较

	Nonaka	Miyoshi	Welander	Finnish	Laing	Markesbery - Griggs
遗传方式	AR/spo	AR/spo	AD	AD	AD	AD
基因位点	9p1 - q1	2p12 - 14	2p13	2q31 - 33	14q11	2q31 - 33
起病年龄	20 - 30	15 - 30	>40	>35	4 - 25	25 - 50
起病部位	胫前	腓肠	胫前	胫前	胫前	胫前
近端无力	+（晚期）	+（晚期）	+/—	+/—	+	+（晚期）
颈肌无力	+	+（晚期）	—	—	+	—
CK	↑<5 倍	↑10 - 20 倍	↑轻度	↑轻度	↑<3 倍	↑3 - 5 倍
肌活检病理						
RV/TFIs	+	—	+	+	—	—
肌纤维坏死	—	+	—	+	—	—
EMG						
肌源性	+	+	+	+	+	+
自发电位	+	+	+	+	+	+

注：AR：常染色体隐性遗传；AD：常染色体显性遗传；RV：镶边空泡；TFIs：核内或胞浆内管状细丝包涵体

一、Nonaka 型

又称伴镶边空泡的远端型肌病（distal myopathy with rimmed vacuoles，DMRV），1981 年由日本学者 Nonaka 首先报告。为常染色体隐性遗传或散发，多在 20～30 岁起病，首发症状为胫骨前肌无力、萎缩，行走时呈跨阈步态，上肢近端和颈部肌群轻度受累，随病情进展，躯干肌也受累。腓肠肌、面肌、呼吸肌和心肌多不受累。病程进展缓慢，起病 10 年后仍可行走。

肌活检病理特点为镶边空泡形成，胞浆或肌核内发现细丝包涵体。肌纤维坏死和再生不明显，可见散在或成群萎缩的肌纤维，间质明显增生。镶边空泡形成被认为是造成肌肉无力和肌萎缩的主要原因。

二、Miyoshi 远端肌营养不良

1986 年由日本学者 Miyoshi（三好）等报告了一组以腓肠肌受累为主的常染色体隐性遗传的远端性肌病，因其病理改变符合肌营养不良，故又称 Miyoshi 型远端型肌营养不良。日本报告较多，欧洲各国也有发现。我国尚未见正式的病例报告。本病为常染色体隐性遗传，多在 20～30 岁起病，表现为双下肢屈肌对称性肌肉无力和萎缩，腓肠肌尤为突出，胫前肌受累相对较轻，随病情进展，大腿肌群、臀大肌、臂肌群、肩带肌、面肌、颈肌和躯干肌也可受累。心肌损害不显著。血清 CK 明显增高，可达正常值的 10～60 倍，临床前期也可有 CK 增高。肌电图为肌源性损害，神经传导速度正常。

肌肉活检病理：主要特点为肌纤维节段性坏死和再生，残存的肌纤维多呈圆形，高收缩纤维多见，腓肠肌尤为显著。2C 型纤维数量增多，表明再生反应活跃，晚期肌间质增生。

1995 年美国学者发现本病与 p12 - 14 基因位点连锁，与肢带型肌营养不良的基因定位完全一致，两者是否为同一疾病的不同临床表现型，目前尚不能肯定。

三、Welander型

是一种最常见的晚发型远端型肌病，1951年由Welander首先报告，到目前为止，几乎只见于瑞典。为常染色体显性遗传，多在40岁后发病，进展缓慢。首发症状为精细动作时拇指和示指动作笨拙，以后逐渐扩展到其他手指。随着病情的进展，下肢远端也逐渐受累，以胫骨前肌受累较为显著，常表现为足背屈不能和行走困难。四肢远端小肌肉萎缩，前臂和小腿的指（趾）长伸肌也有萎缩。腱反射减退或消失。少数病例可有四肢近端肌肉萎缩，心肌不受累。血清CK多正常或轻微升高。多数患者神经传导速度正常或有轻微异常。肌电图改变比较复杂，早期多表现为单纯性肌源性损害，后期可有典型肌源性和/或神经源性损害。

肌肉活检病理改变为肌纤维大小不等，中央核增多，散在的肌纤维萎缩，肌间质、脂肪增多。较为显著的病理改变为萎缩或正常大小的纤维内可见镶边空泡，镶边空泡的出现和临床症状的严重程度有关，疾病早期罕见，中晚期多见。无炎细胞浸润。

四、芬　兰　型

1993年由芬兰学者Udd首先报告。因仅影响小腿前部的胫骨前肌，因而称为胫骨前肌营养不良（tibial muscular dystrophy，TMD）。呈常染色体显性遗传，40~50岁起病，肌萎缩和肌无力局限在胫骨前肌，表现为步态不稳，不能用足跟行走，晚期可累及下肢近端肌肉。少数患者有轻度手肌萎缩，面肌、颈肌和心肌不受累。CK可轻度升高。EMG为肌源性损害。进展极为缓慢，患者自始至终保留行走能力。少数患者晚期需施行外科矫形手术。

肌活检病理早期表现为肌纤维大小不等，萎缩纤维增多。疾病晚期，多数肌纤维消失，代之以间质和结缔组织增生。半数患者可见少量镶边空泡，刚果红染色镶边空泡内偶见阳性荧光。

临床病例讨论

病历摘要 患者，女，23岁。双下肢无力2年，逐渐加重并累及上肢半年。患者2年前无明显诱因出现双下肢无力，进行性加重，行走呈摇摆步态，上楼困难。近半年来上肢也出现无力，手和上臂均受累。无吞咽困难、无“肉跳”和肌痛。既往健康，否认家族史。

体格检查 头颈部肌群肌力正常，双上肢远近端肌力均为4级，远端稍重于近端。股四头肌肌力正常，臀大肌、股二头肌肌力3级，踝关节伸屈肌力均为4肌，髂腰肌肌力稍差。无明显肌萎缩，无肌肉压痛，肘膝反射对称（+），踝反射消失，无锥体束征，无皮肤损害，无骨骼畸形，无感觉障碍。

实验室检查 血抗HBS（+），抗HBC（+），血清肌酶谱正常。肌电图示肌源性损害，股二头肌有神经源损害表现。

肌肉活检病理 肌纤维大小不等，萎缩纤维散在或呈小群分布，HE和MGT染色可见大量肌纤维含有镶边空泡（图30-76），未见坏死和再生纤维，无炎细胞浸润，PAS、ORO无异常发现，ATPase染色无同型肌群化现象。病理诊断为伴镶边空泡的远端型肌病。

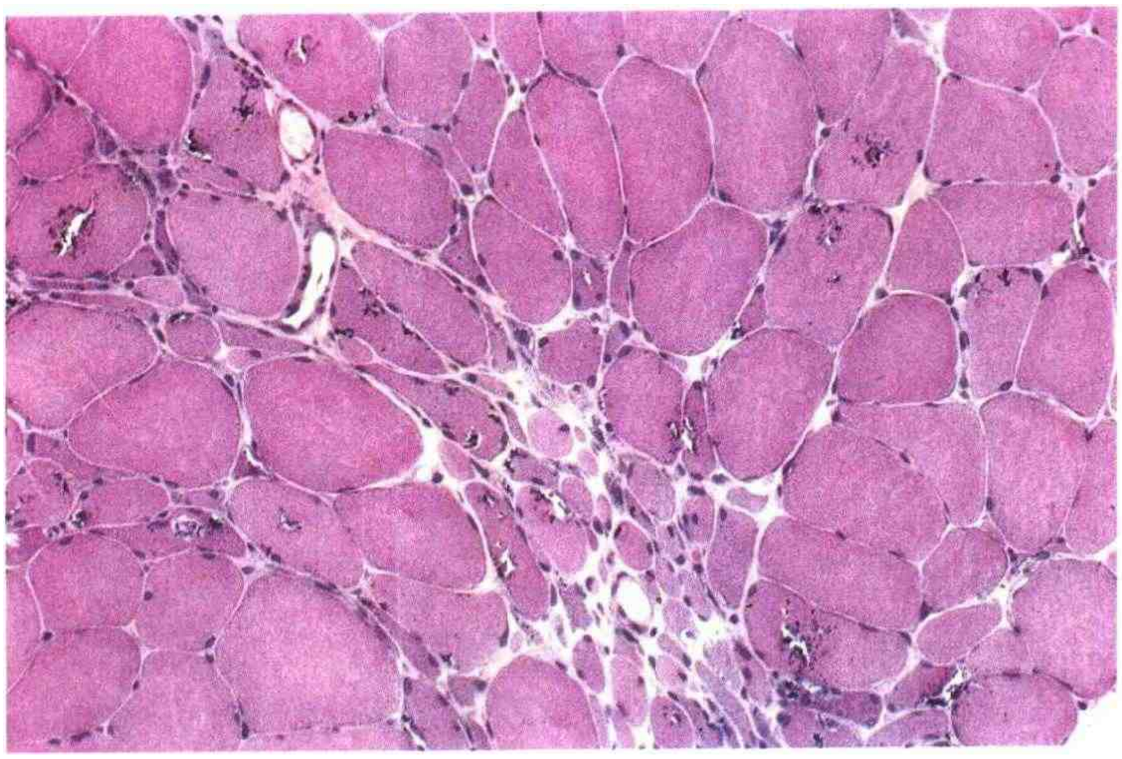


图 30-76　伴镶边空泡的远端型肌病（DMRV），示镶边空泡　HE×150

讨论　本例患者 20 岁起病，远近端肌群同时受累，下肢重于上肢。股四头肌不受累，踝反射消失。病程缓慢进展，临床符合远端型肌病的特点。肌活检发现大量镶边空泡而无炎细胞浸润为诊断提供了可靠的病理依据。本例患者临床有中等程度的肌无力，但血清肌酶不高，肌电图又提示肌源性损害，表明为非坏死性肌病，加之有明显的远端肌无力，临床应想到远端性肌病的可能。

（焉传祝）

第十三节　先天性肌强直症

先天性肌强直（mytonica congenita）是以骨骼肌用力收缩以后放松困难（肌强直）与肌肉肥大为主要临床特征的少见病。由 Charles Bell（1832）及 Leyden（1874）首先报道，1876 年 Thomsen 详细地描述其本人及其家族 4 代患者的临床表现。先天性肌强直症分为 Thomsen 型和 Becker 型。Thomsen 型为常染色体显性遗传，Becker 型为常染色体隐性遗传。患病率为 0.3～0.3/10 万。

一、病因和发病机制

先天性肌强直症的病因系常染色体遗传（显性、隐性）性疾病。其发病机理，经过大量研究表明是由于骨骼肌电压门控式氯通道的基因（CLCN1）突变所致。其致病基因位于 7p35，此基因编码骨骼肌氯通道的主要部分，跨越至少 40kb，包括 23 个外显子。已经发现了 30 余个点突变和 3 个缺失。氯通道基因突变造成的临床类型是隐性还是显性，取决于 50%的基因产物能否维持正常功能。用可产生肌强直的药物进行的试验表明，阻断 50%的生理性氯电流不足以产生强直性活动，以此可解释隐性突变（此突变可完全破坏蛋白的功能）的杂合携带者。显性遗传的基因突变产物与另一种蛋白（通道二聚体）结合在显性负性的意义上改变了其功能（王朝霞、陈清棠　2001）。

二、病　　理

先天性肌强直症的肌肉病理改变主要包括肌纤维肥大、肌浆增多、肌膜核增多伴核内移。肌纤维横纹不清，横断面失去角形而呈圆形。偶可见肌纤维萎缩，我院肌病研究室的4例该病患者肌肉活检病理改变显示：程度不同的肌纤维大小不等，萎缩的小纤维可呈小圆形、小角形、长条状或多边形。小纤维存在于正常或肥大的肌纤维之间，以Ⅰ型纤维为主。未见炎细胞浸润，坏死及再生。

三、临 床 表 现

主要临床表现为全身骨骼肌强直和肌肉肥大。Thomsen型患者婴儿期即有症状，但症状轻，男女均可发病。Becker型患者于童年或稍后发病，症状重，约2/3为男性患者。两型均表现为骨骼肌在随意收缩或物理刺激后出现肌强直，不易立即放松。两者的区别在于Becker型起病年龄晚，强直较明显，且在肌肉用力后有短暂的肌无力现象，造成功能障碍。强直和无力均可以在活动后消失。叩击性肌强直是先天性肌强直最突出的表现之一。患者可表现为：进食时，咀嚼肌收缩后不能立即放松，多次咀嚼后进食自如。久坐后不能立即起立，站立时间长时不能立即迈步行走。握拳时不易立即松开，打喷嚏后双眼仍紧闭，不能睁开，发笑后面部表情不能及时恢复正常面容，而较持久地固定在笑的表情，且极不自然。严重患者，突然受惊可引起肌肉强直性收缩，甚至像一块门板一样跌倒在地，而不能像正常人那样，将手伸出撑住地面和及时爬起。肌强直症状随气温变化而波动，寒冷时症状加重，温暖时减轻，静止和初次运动时明显，重复运动后又减轻。个别肌强直症患者，在肌肉多次收缩后症状不见减轻，反见加重，称为反常性肌强直（myotonia paradoxa）。少数先天性肌强直症患者，肌强直发作时伴有肌肉疼痛，此型肌强直症称为Ⅱ型肌强直症，亦属常染色体显性遗传。体格检查可见全身肌肉发育良好，常伴肌肉肥大，酷似运动员体魄（图30-77），不伴任何肌肉萎缩。叩击肌肉时，可见局部肌肉收缩，出现持久的凹陷或肌球现象（图30-78）。全身感觉正常。



图30-77　先天性肌强直患者骨骼肌发达，似运动员体格

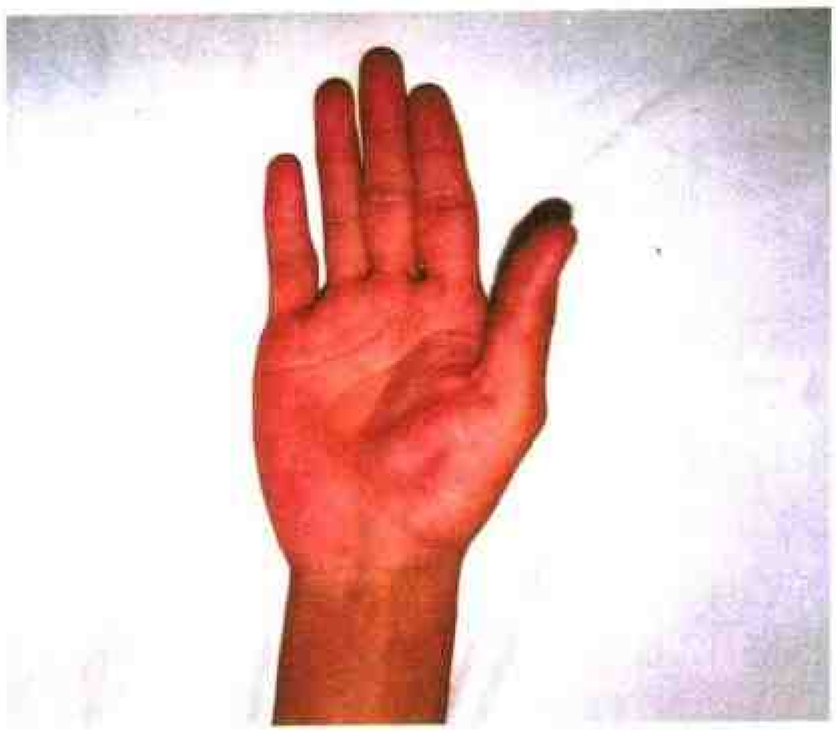


图 30-78 先天性肌强直患者，叩击大鱼际肌，出现肌丘现象

四、诊断及鉴别诊断

本病诊断根据典型病史、临床体征和家族史。令患者闭目或握拳，持续5秒后，再令患者突然放手和睁眼，出现肌强直表现，反复多次后症状可逐渐减轻。肌电图显示肌强直电位。肌酶系列正常。本病不伴肌肉萎缩、脱发、白内障和内分泌功能障碍等特征，可与强直性肌营养不良症鉴别。肌强直症状不依赖冷刺激与先天副肌强直症区别。高钾性周期性麻痹发作时可伴有轻度肌强直现象，应注意鉴别。

五、治疗及预后

先天性肌强直症尚无根治办法。目前临床常用的药物有以下几种：

1. 普鲁卡因酰胺 （procainamide） Geschwind 和 Simpson（1955）证明该药有治疗肌强直之作用；Leyburn 和 Walton（1959）首先应用于临床，目前仍是治疗肌强直的主要药物。制剂为每片 0.125g 或 0.25g。方法为：首次剂量 0.5g，以后 0.5～1.0g，每日3次。主要副作用为恶心、胃纳减退或腹泻。体质特别差者可有发冷、发热、关节痛、皮疹等，偶有粒细胞减少。剂量过大或用药太快可导致心室内传导阻滞，产生室性早搏，或心室颤动。

2. 奎宁（quinine） Wolf（1936）首先采用静脉注射治疗肌强直，一次剂量静脉注射后可缓解肌强直症状 15～20h，第二次给药后，药物作用时间不见缩短。Thomsen 等证明，奎宁治疗强直性肌营养不良症较先天性肌强直为优，连续口服1周后，药物作用效力减弱。片剂，0.2g/片。常用剂量为 1.0～1.5g/d，分次口服。奎宁治疗肌强直的作用原理不清。主要副作用有恶心、呕吐、头痛、耳鸣、视力障碍等。过敏体质者可呼吸困难、发绀、眩晕、休克，甚至心跳停搏等严重并发症。严重心肌损害、完全性房－室传导阻滞和过敏体质者禁忌。

3. 苯妥英钠（phenytonin） 该药因能影响心肌细胞膜的兴奋传递，抑制心肌异位节律而被应用于抗心律失常。Griggs（1976）认为，它亦是最安全的治疗肌强直症的药物。疗效可能与苯妥英钠降低细胞膜对钠的通透，改变肌强直症患者红细胞膜的流动性有关。

片剂，0.05～0.1g/片。常用剂量0.4～0.6g/d，分次口服。长期服药的副作用为齿龈肥厚，毛发增生，皮疹，偶头痛，粒细胞减少。

4. 醋氮酰胺（acetazolamide，diamox） 为炭酸酐酶抑制剂，使肾小管中钠、氢离子交换减少，促使大量钠离子带水排出肾脏。七十年代以来，已有不少学者应用该药治疗肌强直综合征。作用机理不清。片剂，250mg/片。常用剂量250～750mg/d，分2～3次口服。主要副作用为四肢发麻，面部感觉异常，困倦和食欲不振。长期应用可有皮疹和骨髓抑制等副作用。

5. 类固醇激素和促肾上腺皮质激素 由Caughey（1963）首先介绍用治疗于肌强直。他主张类固醇激素、葡萄糖、胰岛素同时应用，促进细胞外钾离子向细胞内转移，改善细胞膜功能而达到治疗之目的。国内亦有人报道采用此法收到良好效果。常用剂量为地塞米松5～10mg，25%葡萄糖500ml，氯化钾1g，正规胰岛素16u静脉滴注，连续2周为一疗程。亦可口服强的松50～80mg隔日顿服，同时服用氯化钾1.0～3.0g/d，葡萄糖100g/d。多数患者可有暂时缓解。

6. 安定 安定类药物通过抑制H反射达到降低肌强直之作用。对症状性肌强直、僵人综合征的效果最好，对其他肌强直也有一定效果。常用剂量为5～10mg口服，每日3～4次，严重者可增加剂量或10～20mg静脉注射。主要副作用为嗜睡。长期应用有一定耐药性。

7. 其他 噻嗪类利尿剂。中药单味甘草、白胡椒粉和活血化淤方剂均有试用。方剂为：当归15g，丹参25g，牛膝、赤芍、白术、山楂20g，防风、羌活、独活、玄胡各15g，川芎、甘草各10g。

本病常随年龄增长而症状加重，至青春期达高峰，以后病情多可保持稳定，大多不影响寿命。

临床病例讨论

病例1

病历摘要 女性，28岁，主诉双手握拳后不能立即放松，咬牙后不能立即张口10余年，上述症状遇冷加重。双手活动后僵硬状态明显好转，进食后期，张口咀嚼基本正常。不伴无力现象。无肌肉萎缩。其父与两个妹妹有类似症状。神经系统查体：用力咬牙后不能立即张口，持续1分钟后才能张口。双手握拳后伸开困难。肌力、肌张力正常。叩击肱二头肌和大鱼际肌可见肌球现象。无明显假肥大。腱反射正常，感觉正常，病理征（－）。血钾正常，冷水试验阴性。

肌肉活检病理检查 肌纤维大小不等，有散在的小纤维，呈小角状或小多边形，分布于正常大小的肌纤维间。无坏死纤维，无炎细胞浸润。

治疗经过 经用维生素E 0.1 qd，肌苷0.2 tid，苯妥英钠0.1 tid治疗，肌强直症状减轻。

病例2

病历摘要 患者，女，13岁，主诉握拳后伸开困难5年，不伴肌肉疼痛及无力，无家族史。脑神经检查无异常发现。四肢肌力5级，肌肉容积饱满，无肌肉萎缩，手握拳后伸开缓慢，叩击肌肉见肌球现象。无肌束颤动。腱反射等叩。全身感觉正常，病理征

(-)。肌电图：呈肌膜病变（有强直电位)。血肌酶谱正常。

肌肉活检病理检查　肌纤维轻度大小不等（图 30-79)，Ⅰ型纤维较Ⅱ型纤维较小（NADH 染色)。偶见小角纤维。无同型肌群化现象，无坏死纤维及炎细胞浸润。

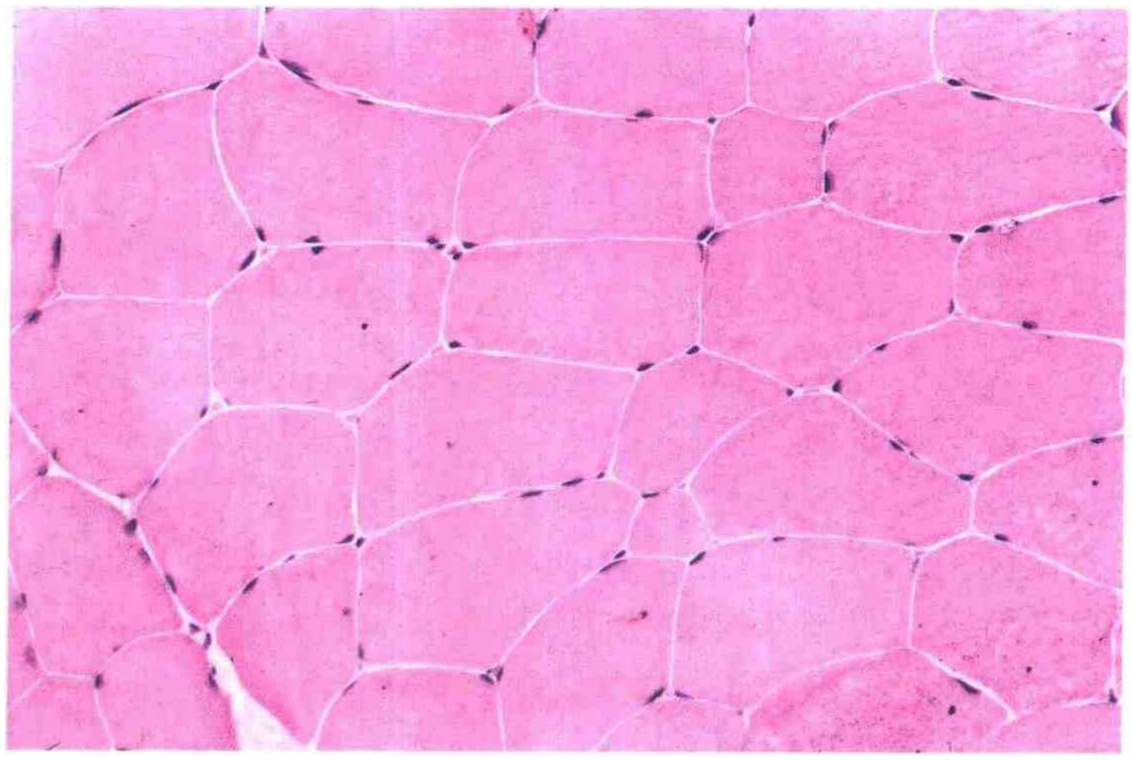


图 30-79　先天性肌强直患者，肌纤维轻度大小不等　HE×120

治疗经过　经用苯妥英钠 0.1 tid 口服，肌强直症状减轻。

讨论　上述 2 例均有骨骼肌收缩后放松困难，且查体可见肌球现象，根据典型的临床表现及家族史，先天性肌强直症诊断可成立。因发病年龄较大，符合 Becker 型，但不伴肌无力，又使分类较难确定。这 2 例均做肌肉活检，主要病变是肌纤维大小不等，其他无明显异常发现。肌纤维大小不等的发生机制尚需进一步探讨。该病发病机制系骨骼肌氯通道的基因突变所致。目前治疗仍以应用降低肌膜兴奋性药物为主，如苯妥英钠、普鲁卡因酰胺等。均有改善症状的作用。

（吴金玲）

第十四节　先天性副肌强直症

先天性副肌强直症（paramyotonia congenita）是由 Eulen burg（1886）及 Rich（1894）首选描述，故又名 Eulen berg 病。

一、病因发病机制

先天性副肌强直症系常染色体显性遗传性疾病。目前已明确是骨骼肌的钠通道病。其致病基因位于 17q23.1－25.3 的 SCN4A（编码骨骼肌钠通道的 α 亚单位)。突变主要影响钠通道失活。

本病的肌膜钠通道机能失调，遇冷期间，其肌膜静息膜电位降低，由于钠离子通道开放使膜去极化，细胞内的钠离子增加，干扰了肌肉收缩后肌浆网内钙离子的摄取，因而发生肌强直。本病离子通道异常的原因在于构成离子通道的大分子蛋白质，随温度变化其空

间构型发生改变。

二、病　理

肌活检可见肌纤维大小不等，内有空泡，组织化学染色可见Ⅱ型肌纤维肥大。有时不能分辨肌纤维的类型。

三、临床表现

多数患者幼年起病。突出的症状是在寒冷程度尚不足以影响正常人活动的情况下，发生全身肌肉强直和无力，寒冷环境中肌肉连续收缩后症状加重、反常性肌强直尤为明显。面部、两手肌肉受累明显。因此，患者在受冷后睁眼困难。在温暖环境中，肌肉用力收缩后无放松困难的现象，仅在叩击舌肌后出现。进食冷食物后可诱发咽喉部肌肉强直。患者可有发作性软瘫，寒冷及运动后易诱发。肌无力发作前可先出现肌强直加重，称为副肌强直性周期性麻痹。肌无力的分布主要在近端肌肉，发作可持续数分钟到数天。强直和无力在活动后加重，这一特点与先天性肌强直症截然相反，这也是Eulenburg称为副肌强直的原因。在一些家系中可仅有无力，而无强直，这种无力类似于原发性周期性麻痹，可以口服钾诱发。体格检查：可见肌肥大现象。肌电图检查在非麻痹期为肌强直放电，麻痹期多见电静息。

四、诊断及鉴别诊断

先天性副肌强直症可根据冷刺激后出现肌强直及肌无力的特征做出诊断。诊断有困难时，可作下列特殊检查帮助诊断。

冷水诱发试验　将手和前臂浸入11～13℃冷水数分钟到40分钟，如能诱发肌强直及肌无力，有助于诊断。也可取冰水或冰块置于患者的一侧肢体上，数分钟后，若见肌强直症状出现，即将强直肢体置于温水或热水袋上，数分钟后，肌强直症状即消失者，副肌强直诊断可成立。

本病需与下列疾病进行鉴别：

1. 先天性肌强直　本病肌肥大明显，肌强直程度较重，用力后不能立即放松，但反复用力后此现象可逐渐消失。副肌强直在反复活动后肌强直反而加重或伴肌无力。先天性肌强直很少与周期性麻痹症状合并存在。在肌电图检查时更易引起肌强直电位，采用寒冷诱发试验时，于内收或拇短展肌记录肌电活动，如系先天性肌强直症，稍挪动电极即可引起肌强直电位发放，持续时间较室温下长，连续收缩4～5次后，结果均相同。而副肌强直在用力挪动电极或强叩击也不能引起肌强直电位发放，连续收缩后，运动单位电位幅度明显减低，持续收缩的电活动迅速消失呈电静息，并出现肌强硬。

2. 萎缩性肌强直症　本病发病年龄较晚，有肌萎缩、内分泌及营养障碍等可资鉴别

3. 周期性麻痹　因先天性副肌强直常合并发作性软瘫，故必须与之区别。可作钾负荷试验，服钾后诱发无力伴血钾上升者为高钾性周期性麻痹，若与服钾无关则为副肌强直症。若服钾后出现肌无力而血钾正常者，为钠反应正常周期性麻痹。如用葡萄糖胰岛素试验可诱发肌无力者，为低钾性周期性麻痹。由寒冷诱发肌强直和肌无力者为副肌强直。

五、治疗与预后

药物治疗同先天性肌强直症。避免受寒和过度劳累，剧烈活动后先做放松运动，再休息，对肌强直和肌无力有预防作用。本病多非进行性，成年后病情稳定或好转。

（吴金玲）

第十五节 神经性肌强直

神经性肌强直（neuromyotonia）又称 Isaacs 综合征、连续性肌纤维活动、伴肌肉松弛障碍的肌颤搐（myokymia with impaired muscular relaxation）等名称。多见于青少年，男、女均可患病，部分患者有家族遗传史。

一、病因及发病机制

目前尚未完全明确。可能由于不同病因引起的神经肌肉接头近侧部分的周围神经病变所致。其根据为肌电图显示纤颤电位、正相电位和运动及感觉传导速度减慢，应用肉毒素阻滞外周神经可使肌电活动消失，腓肠神经活检显示继发性髓鞘脱失及轴突变性，肌肉病理呈神经源性损害等。此外，部分患者合并胸腺瘤、支气管癌及鼻咽癌。国内有本病伴发右肾门旁透明细胞癌伴囊性变的报道（张青山等 1997），故本病和副肿瘤综合征及自身免疫障碍可能有一定的关系。

二、病　理

多数患者肌肉及腓肠神经活检显示正常。部分患者肌活检可见肌纤维大小不均，出现角纤维及肌纤维肥大，小群肌纤维萎缩，肌核增多，ATP 酶染色显示Ⅰ型肌纤维同型肌群化及Ⅱ型肌纤维萎缩，提示神经源性损害。腓肠神经活检见有髓纤维减少，节段性髓鞘脱失，轴突变性及芽生，雪旺细胞增生等改变。

三、临床表现

起病缓慢，进行性加重，其特征为肉眼可见肩部、大腿、小腿肌肉不自主连续颤动。有时颤动较缓慢，几呈波浪式称颤搐。上述肌肉连续颤动，可持续数分钟至数小时，并偶可累及口、咽、面部及呼吸肌。轻者睡眠后可减轻或消失，重者睡眠中仍可出现。其次，运动患肢或重复运动后，肌肉转僵硬，有时出现肌肉痉挛性疼痛。一般持续数分钟至数小时方能松弛，酷似肌强直，但肌肉扣诊不出现肌丘，称假性肌强直。病程发展数年后，因腕及手部肌肉持续收缩而呈爪状，足部肌肉痉挛以致行走足趾先着地而表现姿势异常。此外，有多汗及大汗。

电生理学检查：肌电图显示束颤电位、双重波、三重波或多重波。出现僵硬的肌肉呈持续性不规则运动电位放电，其波幅及形状变化较大。随着运动可诱发强烈的发放并持续于肌肉松弛过程中。运动及感觉传导速度减慢。

四、诊断及鉴别诊断

根据患者多为青、少年及成人，临床表现主要为不自主肌肉颤动，活动后肌肉变僵硬及疼痛，并常出大汗即应考虑本病。肌电图检查显示持续性电活动即可诊断。肌肉及腓肠神经活检有助鉴别诊断及了解病因。少数患者可伴发内脏癌肿，故应对患者仔细全面检查。此外，应注意和糖原累积性肌病、僵人综合征及脊髓性肌阵挛鉴别。糖原累积性肌病肌肉活检显示糖原在肌纤维中大量聚积，僵人综合征表现为肌肉持续强直及痉挛，脊髓性肌阵挛常为脊髓节段性分布的肌肉有规律性的抽动。

五、治疗及预后

应用酰胺咪嗪 300~600mg/d，分 3 次口服或苯妥英钠 300~400mg/d，分 3~4 次口服多能控制症状。但须较长时间服用，以免症状反复。一般病程为数月至数年之久。对伴发恶性肿瘤的患者，预后较差。

（李大年）

第十六节　低钾性周期性麻痹

一、病因和发病机制

低钾性周期性麻痹在我国大多数为散发。欧美国家以遗传性或家族性多见，散发性仅占 20%，故称家族性周期肌性麻痹，为常染色体显性遗传，基因位于 Iq31~32，与二氢吡啶受体基因相连，可能由基因突变致病。

本病发病时并无钾摄入不足或丢失过多，血清 K^+ 降低程度与肌无力程度不成比例。约 5% 患者伴有甲状腺机能亢进。其病因可能涉及内分泌、肾脏、线粒体病变及遗传等，具体病因仍不清楚。目前多认为存在 K^+ 在细胞内外运转异常，研究发现患者肌细胞膜 Na^+-K^+-ATP 酶活性增强，国内于民（2000）也报告患者红细胞此酶升高。另外，β 肾上腺素能神经、甲状腺素、胰岛素等也能增加该酶活性，促进 K^+ 转入细胞内。K^+ 转入使细胞内 K^+ 升高，Na^+ 降低，改变了细胞内外离子梯度，使膜电位降低。电生理研究证明患者肌细胞膜处于轻度去极化状态，肌肉兴奋性降低，对刺激的反应性降低。

肌肉活检光镜检查见肌纤维中有圆形或椭圆形囊泡形成，晚期可见局灶性坏死，肌核内移，肌纤维大小不均，结缔组织增生。电镜下见囊泡为扩大增生的肌浆网膜和终池，并通过横管与细胞外液相通。

二、临 床 表 现

本病可发生于任何年龄，以 20~40 岁多见，男性多于女性。国内李志华（1987）报告 66 例，年龄 17~61 岁，20~40 岁占 69.1%，男∶女＝21∶1。疲劳、受凉、酗酒、暴食、高糖饮食，应用肾上腺皮质激素可诱发。发病多在夜间睡眠或清晨睡醒时，也有在午睡时发病。患者感四肢麻木、酸痛、无力，肌无力以近端为重，下肢重于上肢，有时颈肌无力，抬头困难。严重者可有呼吸肌麻痹，出现呼吸困难。有的出现少尿或尿潴留。肌无力一般于数小时内达高峰，检查时发现肌张力降低，腱反射降低或消失。心脏听诊可发现心

音低钝，心动过速，心律紊乱。重症者可有血压下降，严重心律紊乱，治疗不及时可能发生心跳骤停或因呼吸肌麻痹而死亡。轻症者也可在数小时或数日内自行缓解。发作频率不一，多者可每日发作，少者终生仅发作1次，伴有甲状腺机能亢进者发作较频。本病无感觉障碍，无锥体束征，脑神经支配肌肉一般不受累及。

实验室检查　发作时血清钾低于3.5mol/L。心电图出现低钾改变，表现P－R间期、Q－T间期延长，QRS波加宽，S－T段下移，出现高耸U波，重时出现不同程度房室阻滞，室性早搏或其他心律紊乱。肌电图检查于症状严重者可见肌肉兴奋性降低，运动单位电位减少，波幅降低，电刺激不出现诱发性动作电位。

三、诊断及鉴别诊断

根据突发于睡眠中四肢弛缓性肌无力，而无脑神经损害、感觉障碍和锥体束征，及时作心电图和血清钾检查，结合以往发作史，不难诊断。应注意与Guillain－Barré综合征、多发性肌炎、癔病性瘫痪、血卟啉所至周围神经病鉴别。更应与症状性低血钾，如醛固酮增多症、肾小管性酸中毒等鉴别，并注意是否伴有甲状腺机能亢进。

四、治疗和预防

发作时应即刻口服氯化钾2～3g，此后每日5～15g，分3～4次口服，同时静脉滴注氯化钾2～4g，滴速每小时不超过1g，重症患者应在心电图监护下进行。Mg^{++}有稳定细胞膜完整性的作用，可每日给10%硫酸镁10～20ml，静脉滴注。呼吸困难者应给氧气吸入，必要时辅助人工呼吸。发作频繁者于发作间期每日口服氯化钾3～6g，或同时口服螺旋内酯20mg，每日3～4次，预防复发，同时避免各种发病诱因。有甲状腺机能亢进者应予适当治疗，可使发作减少或停止。本病多数预后良好，及时治疗可迅速恢复，轻型患者可自行缓解，重症者如治疗不及时，可能发生心跳骤停或呼吸肌麻痹而死亡。

临床病例讨论

病历摘要　男性，42岁。患者入院当天晨6时睡醒后发现四肢酸胀无力，行走需人扶助。在某医院诊断为"格林－巴利综合征"，应用青霉素、维生素、氟美松等治疗，不见好转，当晚病情加重，四肢不能抬举，呼吸困难，心慌，排尿不畅。发病前1天参加登山活动较疲劳，无上呼吸道感染及腹泻病史，近期未作预防接种，无家族遗传史，以往无类似发作。入院检查：体温36.8℃，呼吸24次/min，脉搏110次/min，律不齐，血压92/61mmHg，神志清晰，呼吸稍急促，咳嗽力弱，胸式呼吸较弱，言语正常，饮水无呛咳，听诊：肺无啰音，心率110次/分，心律不齐，多发早搏、第一心音低钝，无杂音。颅神经无异常，四肢肌张力降低，近端肌力0级，远端肌力Ⅱ级，颈肌无力，抬头困难，四肢腱反射消失，感觉正常，未引出病理反射。查血钾2.1mmol/L（正常值3.5～5.3mmol/L），心电图示窦性心动过速，多发室性早搏，I^0房室传导阻滞，Q－T延长，高波幅U波与T波融合。入院诊断低钾性麻痹。

治疗经过　立即给予持续吸氧，心电监护，口服10%氯化钾30ml，林格氏液1 000ml加10%氯化钾40ml、10%硫酸镁10ml、维生素C 2.0g、肌苷0.6g、ATP 40mg静脉滴注。入院后第1天共补氯化钾15g，此后每日口服及静脉滴注氯化钾9g。于治疗后6小时患者

自觉呼吸困难及心慌症状消失，四肢近端肌力Ⅱ级，远端肌力Ⅳ级，血压升至113/69mmHg，心音有力，心电图示早搏减少，房室阻滞消失。入院第3天肌力恢复至Ⅴ级，血钾3.7mmol/L，心电图正常。住院期间查血、尿、便常规，肝、肾、甲状腺功能均正常，肌电图正常。住院7天，带10%氯化钾口服，每日30ml，痊愈出院。

讨论 本例于晨间发病，迅速出现四肢弛缓性瘫痪，近端较重，无感觉障碍，血清钾降低，心电图符合低血钾，经补钾治疗迅速恢复，可以确诊低钾性麻痹。病前登山疲劳可能是其诱因，通过辅助检查可除外症状性低钾，格林－巴利综合征等。通过本例值得注意：①外院医师未考虑到本病，未作血钾及心电图检查，应用氟美松可以加重低钾；②本院急诊医师虽已诊断低钾麻痹，但未能及时补钾治疗，患者呼吸肌已受累，血压较低，心电图示心肌已严重受累，在转送病房过程中随时有发生心跳骤停的危险；③对重症患者应在心电监护下及时补钾，第1天口服氯化钾6～9g，静脉滴注氯化钾4～5g，此后根据病情调整用量。

（王凤焰）

第十七节 高血钾性周期性麻痹

高血钾性周期性麻痹又称遗传性发作性肌无力症，强直性周期性麻痹，为一常染色体显性遗传性肌病。

本病在我国少见而欧美国家较多。多数于10岁以前起病，男性多见，剧烈运动休息后、寒冷、饥饿、情绪波动、钾摄入过多可能诱发。30岁后有自发缓解倾向。发作时常感四肢麻木、疼痛、肌肉痉挛，遇冷刺激症状加重，四肢近端无力，下肢明显，有时伴有面、眼睑、舌强直。症状很像低钾性周期性麻痹，但持续时间短，一般不超过1小时。轻型发作多在白天活动经休息后触发，无力仅限于活动后的肌肉，重型发作多在清晨睡醒后发现，严重者可能出现心律紊乱，有发生猝死的报告。发作时肌细胞内K^+外溢，Na^+进入细胞内使血清K^+和尿K^+升高，心电图出现高血钾表现，如高尖的T波，发作时肌电图检查可见肌肉兴奋性增高，有自发放电，肌病性运动单位电位，肌强直电位。时限缩短，波幅降低等。细胞内微电极检查，于间歇期膜电位低于正常，发作时进一步降低。肌肉活检其病理改变与低钾性周期性麻痹相似。

根据临床症状及发作时血清钾升高，心电图高血钾性改变即可诊断。对诊断有困难者可行钾负荷试验，1次口服氯化钾4～5g，或每次口服氯化钾2g，每4小时1次，连服3次，严密观察，前者需30～90分钟出现肌无力，血钾升高，心电图变化，此时应立即停止试验，并予适当处理。诊断时应注意与低钾性和正常血钾性周期性麻痹鉴别，与症状性高血钾鉴别，如肾功能不全、肾上腺功能不全、醛固酮减少，口服螺旋内酯致高血钾等。

治疗 症状较轻者，发作时间较短，一般不需特殊治疗。症状重者可用10%葡萄糖液500ml加胰岛素10～20单位静脉滴注，促进K^+进入细胞内，同时给葡萄糖酸钙1～2g静脉滴注。发作频繁者可适当进食高碳水合物饮食，口服利尿剂，如双氢克尿噻25mg，每日3次，预防发作。

临床病例讨论

病历摘要 男性，18岁。因反复发作四肢酸痛无力5年入院。患者5年来每于体育活

动劳累后或寒冷刺激后出现四肢酸痛，下肢明显，重时上楼困难，舌发僵，症状持续数小时自行缓解如常。曾诊断肌纤维织炎、肌肉劳损等。其兄20岁，自10余岁后有类似症状，但症状较轻未曾就医。入院后内科检查无异常，脑神经正常，上肢肌力肌张力正常，双下肢近端肌力Ⅳ级，远端肌为Ⅴ级，无肌萎缩，腓肠肌压痛，四肢腱反射减低，感觉正常，病理征阴性。血清钾6.3mmol/L，钠、氯、血清肌酶、肾功能均正常。心电图T波高尖，提示高血钾，肌电图拟诊肌源性损害。经10%葡萄糖1000ml加胰岛素16单位静脉滴注，双氢克尿噻25mg，每日3次口服，症状迅速消失。入院2天后复查血清钾及心电图恢复正常。为证实诊断行钾负荷试验，口服10%氯化钾40ml、90分钟后出现四肢近端无力，近端肌力Ⅵ级。查血清钾6.37mmol/L，心电图再次出现高尖T波。立即静脉注射速尿20mg，10%葡萄糖500ml加胰岛素12单位静脉滴注，3小时后症状缓解，血清钾及心电图恢复正常。

讨论　本例少年起病，反复发作四肢近端无力，疲劳、寒冷易诱发，发作时血钾升高，心电图提示高血钾，钾负荷试验症状再现，其兄有类似症状，可能有家族遗传史，因此，高钾性周期性麻痹的诊断可以成立。诊断本病应注意：①由于多于疲劳、寒冷诱发，症状较轻，持续时间较短，可自行缓解，易于漏诊或误诊；②对青少年反复发作的肌无力应于警惕，争取发作时作血钾和心电图检查。对高度疑似病例，可在严密观察下行钾负荷试验，一旦出现症状及时处理。

（王凤焰）

第十八节　僵人综合征

僵人综合征（Stiff-man-syndrome，SMS）是中枢神经一种少见的以躯体中轴部位为主的肌肉波动性、进行性僵硬伴阵发性痛性痉挛为特征的疾病。

一、病因和发病机制

GMS病因迄今不清，罕见常染色体显性遗传。Solimena（1988）提出其发病可能与自身免疫有关。文献报告SMS可伴有与自身免疫有关的疾病，如恶性贫血、甲状腺机能亢进、甲状腺炎、肾上腺皮质功能不全、白斑病、胰岛素依赖性糖尿病等，部分患者病前有感染史，其脑脊液白细胞、蛋白或免疫球蛋白轻度升高。60%～70%SMS患者血清和脑脊液中抗谷氨酸脱羧酶（glutamic acid decarboxylase，GAD）自身抗体升高。Schmierer发现GAD抗体阴性患者有一种神经元突触前膜128－kd蛋白抗体，至于这些抗体在疾病中的作用尚不清楚。血浆置换和免疫抑制剂治疗能使部分患者症状缓解。以上发现均提示本病可能为自身免疫性疾病。SMS还可伴发乳腺癌、淋巴瘤、肺癌等恶性肿瘤，因此有称其为一种副肿瘤综合征。

α运动神经元受兴奋性儿茶酚胺能神经系统和抑制性γ－氨基丁酸（GABA）能神经系统控制，SMS可能由于两者的失衡而导致肌肉僵硬和痉挛。依据是患者尿中去甲肾上腺素代谢产物甲氧羟苯乙醇（MHPG）明显升高，临床应用安定治疗取得良好疗效和GAD抗体的发现。安定可以抑制儿茶酚胺神经的活动，降低α运动神经元的兴奋性，并增强GABA的中枢抑制作用，使尿中MHPG下降。GAD为GABA能神经的胞浆内切酶，使谷氨酸转化

为GABA，GAD抗体升高可能影响GABA的合成或功能障碍，使CABA的抑制作用降低。国内学者认为SMS肌僵硬的机制可能为抑制性中间神经元被抑制，兴奋性中间神经元活动亢进。总之本病确切的发病机制有待进一步研究。

二、临床表现

SMS多为散发，无明显性别差异，年龄13~73岁，国外报告以隐袭起病，缓慢进展多见，而国内石佩琳（1992）报告12例中急性亚急性起病10例。病程为数日至数月。突出的临床特征为累及躯干、颈、四肢的轴性肌肉，拮抗肌同时受累，肌肉呈持续性或波动性僵硬和阵发性痛性或无痛性痉挛，外界刺激或情绪因素可使之加重，患者因此痛苦、惊叫、出汗、呼吸困难。肌肉强力收缩使关节固定，似“破伤风样或大力士样”，严重时可致骨折。头颈部肌肉受累出现张口困难，颈部紧箍感，转颈困难，面部表情障碍，吞咽困难，言语不清，但脑神经不受累及。胸腹肌僵硬可至呼吸困难，板状腹，足伸肌收缩过强时可见足趾背屈，足内翻，椎旁肌收缩使脊柱前突。睡眠或肌松剂可使肌僵硬缓解或消失。患者常合并精神症状，如抑郁、恐惧，但智能正常。无感觉障碍及锥体束征。

实验检查　迄今无一项实验室检查可确定SMS的诊断。一般常规化验正常，血清肌酶正常或轻度升高，尿肌酸可能升高，血清及脑脊液中GAD抗体阳性有助诊断。脑脊液白细胞、蛋白和免疫球蛋白IgA、IgG、IgM可能轻度升高。常规肌电图检查可见安静时拮抗肌群大量连续性正常运动单位活动，外界刺激可使之增强，患者不能自控，睡眠或肌松剂可使其减弱或消失，神经传导速度正常。MRI多数正常，少数患者脑干或颈髓有一过性T_2加权像高信号改变。肌肉活检多为正常，有的可见肌纤维轻度透明样变，周围神经正常。

三、诊断及鉴别诊断

根据典型临床表现，进行性肌僵硬、阵发性痉挛，以中轴拮抗肌受累为主，肌电图检查，睡眠或应用安定可使症状缓解或消失等不难做出诊断。应注意有无其他伴随疾病，如恶性肿瘤，并与破伤风、神经性肌强直、进行性核上性麻痹、帕金森病、癔病等鉴别。

四、治疗及预后

迄今SMS尚无特效治疗，能增强GABA的药物和抑制去甲肾上腺素释放的药物，可能改善或缓解其症状。

1. 安定　为首选药物，从小量开始逐渐加量，每日2~40mg，最高达300mg，分4次口服，服药数小时至数日见效，病情重者可肌肉或静脉注射，1次10~20mg。无效时可加用或单用氯硝安定，每日6~24mg。分2~3次口服。安定的镇静作用使其应用受到限制。

2. 巴氯酚（baclofen）　鞘内注射，每日50μg，连用数日，部分患者症状、肌电图有改善，因其不易通过血脑屏障，口服效果差。

3. 其他　如丙戊酸钠、卡马西本、巴比妥、类固醇激素可以试用。血浆置换疗法对部分患者有效。

本病预后多数良好，经治疗可以痊愈，但有因呼吸肌受累而死亡的报告。

临床病例讨论

病历摘要　男性，52岁。因全身肌肉紧缩感、僵硬、疼痛，进行性加重，以致活动困难1月余入院。1月前无诱因出现面、颈部肌肉发紧，下肢僵硬行走不便，渐加重出现张口、咀嚼、吞咽、头部转动困难，四肢伸屈受限，胸腹部肌肉紧缩僵硬致呼吸困难，外界刺激使症状加重伴疼痛、出汗，故而惊恐。入院前1周已卧床不起，不能翻身。病后大便秘结，小便正常。发病初期睡眠中症状消失，后期仅可减轻，醒后复又加重。神经系统检查：神志清晰，面部肌肉紧张，缺少表情，张口困难，构音不清，颈部肌肉僵硬，转动受限，四肢伸直僵硬，各关节活动受限，叩击时可见肌球现象，胸腹部肌肉僵硬似木板状，躯干不能转动，感觉正常，锥体束征阴性。外界刺激诱发全身痛性痉挛，故不愿医生多作检查。实验检查：血、尿、便、脑脊液常规化验正常，肝功、血清肌酶正常，脑脊液免疫球蛋白，24小时尿肌酸、肌酐正常，心电图、脑电图、脑CT正常。肌电图示安静时出现大量自发性运动单位发放，外界刺激或主动收缩时明显增强，神经传导速度正常。腓肠肌活检见部分肌肉横纹消失，肌纤维透明样变。

治疗经过　入院后口服安定5mg，每日3次，卡马西平0.1，每日3次，症状重时临时肌注安定10mg，氟美松10mg静脉滴注，每日1次，治疗5天症状无明显改善，随之加大安定用量15mg，每日3次，症状虽有减轻，但因用药后昏睡影响进食，改用氯硝基安定4mg，每日3次，2天后症状减轻，面部表现较前丰富，头可转动，四肢可伸屈，肌肉触之变软，10天后能坐起，站立，住院25天患者要求带药出院，失去随访。

讨论　①本例以轴性躯干、四肢肌肉持续僵硬，胸、腹肌似板状，伴阵发痛性痉挛为主要临床表现，肌电图示安静时大量正常运动单位发放，安定治疗有效，可以诊断SMS；②症状、体征，血清、肌酶谱、肌电图、肌肉活检结果，可除外其他肌源性疾病；③无外伤史，起病较缓，病程较长，初时睡眠中可以缓解，无强直性抽搐发作，安定治疗有效，可排除破伤风；④神经性肌强直（Isaacs综合征），表现四肢远端肌强直，用力后不易放松，睡眠不缓解，肌电图可见肌纤维颤搐，卡马西平及苯妥英钠治疗有效，而安定治疗无效，本例可以排除；⑤本病虽然无有效治疗，但安定仍是首选，本例氯硝安定有较好疗效，今后可作进一步观察。

（王风焰）

参 考 文 献

1. 陈碧芬．骨骼肌疾病病理学．福建：福建科学技术出版社，1993.23～29
2. 王柠，慕容慎行．遗传性神经肌肉疾病研究现状与展望．中华神经科杂志，2001，34（2）:65
3. 沈定国．进行性肌营养不良研究进展及前景．中华神经科杂志，2000，33（6）:325
4. 慕容慎行，陈碧芬，陈小铭，等．进行性肌营养不良的临床、组织化学和超微结构研究．临床神经病学杂志，1988，1（1）:17
5. 段宏伟，陈琳，郭玉璞，等．单纯性PM/DM的病程演变．中华神经科杂志，1999，（6）:351
6. 焉传祝，李大年，黎莉，等．PM/DM的病理定量研究和超微结构观察．中华神经精神科杂志，1994，27（3），141
7. 陈诒．PM/DM．临床神经病学杂志，1992，5:117

8. 焉传祝，李大年．PM/DM的细胞免疫研究进展．中国实验临床免疫学杂志，1994，(6)：46
9. 焉传祝，李大年．多发性肌炎/皮肌炎的类固醇治疗及预后．临床实用神经疾病杂志，1995，2（1）：50
10. 焉传祝，李大年．难治性多发性肌炎/皮肌炎的治疗进展．临床神经病学杂志，1994，7（3）：182
11. 焉传祝，李大年．包涵体肌炎．中国神经免疫学和神经病学杂志，1999，6（4）：275
12. 焉传祝，李大年，刘淑萍，等．三例包涵体肌炎的临床和病理特点．中华神经病学杂志，1998，31（4）：168
13. 解恒革，王鲁宁，沈定国．包涵体肌炎1例报告．中华内科杂志，1997，36:610
14. 刘淑萍，李大年，吴金玲，等．线粒体脑肌病的临床与病理．中国神经精神疾病杂志，2001，27:10
15. 郭重．线粒体脑肌病研究新进展．中国神经免疫学和神经病学杂志，1995，2:178
16. 陈莉．线粒体脑肌病的神经病理学．卒中与神经疾病杂志，1998，5:173
17. 李大年，刘淑萍，焉传祝，等．脂质沉积性肌病（附6例临床与肌肉病理观察）．临床神经病学杂志，1995，8:73
18. 陈琳，郭重，郭玉璞，等．脂质沉积性肌病的临床和病理特点．中华神经科杂志，1998，31:165
19. 李大年，吴金玲，黎莉，等．McArdle病一家系12例报告．临床神经病学杂志，1992，5:77
20. 沈定国．肌糖原累积病．中华神经精神科杂志，1982，15:215
21. 焉传祝，李大年，吴金玲．类固醇肌病（附2例肌活检病理报告及文献复习）．临床神经病学杂志，1997，(6)：342
22. 李建萍．肾上腺皮质类固醇肌病．国外医学神经病学神经外科学分册，2000，27，(1)：43
23. 王朝霞，陈清棠．神经系统离子通道病．中华神经科杂志，2001，3:174
24. 姚晓黎，曾璎，张成．先天性肌强直16例临床分析．中国神经精神杂志，1999，5:306
25. 张永安，庄建光，先天性肌强直（附一家系三代15例报告）．临床神经病学杂志，1996，2:104
26. 祝红，吴岳州．先天性肌强直症一家系三例．中华医学遗传学杂志，1999.16:6
27. 刘卓霖，梁秀龄．神经遗传病学．北京：人民卫生出版社，1988.141～150
28. 史玉泉主编．实用神经病学．第2版．上海：上海科技出版社，1994.898～905
29. 吕传真，沈定国，秦芝九，等．骨骼肌疾病．上海：上海科技出版社，1984.194～197
30. 张振馨，等．先天性副肌强直——一家三例报道．中华神经精神科杂志，1984，17:257
31. 汤晓芙，杨秉贤，李本红．Isaacs综合征．中华神经精神科杂志，1984，17:105
32. 沈定国．神经性肌强直．国外医学神经病学及神经外科学分册．1983，10:175
33. 于民，周水利，张剑梅，等．低钾性麻痹与红细胞ATP酶的关系．中华神经科杂志，2000，33:295
34. 李克华．低钾性周期性麻痹66例临床分析．中华神经精神科杂志，1987，20:279
35. 吕传真．周期性麻痹．见：史玉泉主编，实用神经病学．第2版．上海：上海科学技术出版社，1999，899～902
36. 周期性麻痹．见：卢祖农等主编，实用肌电图学．北京：人民卫生出版社，2000.982～952
37. 周期性麻痹．见：汤晓芙主编，临床肌电图学．第一版．北京：北京医科大学中国协和医科大学联合出版社，1995.250～252
38. 沈鼎烈．僵人综合征．国外医学神经病学·神经外科学分册，1979，6:233
39. 石佩琳，陈保健，邓荣昆，等．僵人综合征12例临床分析．中国神经精神疾病杂志，1992，18:51
40. 僵人综合征．见：许贤豪主编，神经免疫学．武汉：湖北科技出版社，2000.176～183
41. Banker BQ. Engel AG. Basic reactions of muscle. In: Engel AG and Banker BQ. eds. Myology. edl. NY: McGraw－Hill, 1986.854～907
42. Carpenter S, Karpati G. Pathology of skeletal muscle. NY: Churchill Livingstone, 1984. 63～147
43. Koenig M, Monaco AP and Kunkel LM. The complete sequence of dystrophin predicts a rod－shaped cytoskeletal

protein. Cell, 1988, 53:219

44. Beggs AH, Koeing M, Boyce FM and Kunkel LM. Detection of 98% of DMD/BMD gene deletions by polymerase chain reaction. Hum Genet, 1990, 86:45

45. Feener CA, Boyce FM, Kunkel LM. Rapid detection of CA polymorphisms in cloned DNA: application to the 5' region of the dystrophin gene. Am J Hum Genet, 1991, 48 (3) :621

46. Bakker E, Van der Wielen M J R, Voorhoeve E, et al. Diagnostic, predictive, and prenatal testing for facioscapulohumeral muscular dystrophy : diagnostic and familial cases. J Med Genet, 1996, 33:29

47. Dalakas MC. Polymyositis and dermatomyositis. Boston: Butterworths Publisher, 1988.19 ~ 71

48. Banker BQ, Engel AG. The polymyositis and dermatomyosistis syndromes. In: Engel AG, Banker BQ. Myology: basic and clinical. New York: McGraw – Hill Book Co, 1986.1385 ~ 1422

49. Arahata K. et al. Monoclonal antibody analysis of mononuclear cells in myopathy: Ⅲ immunoelectron microscopiv aspects of cell – mediated muscle fiber injury. Ann Neurol, 1986.19:112

50. Cherin P, Herson S. Intravenous immunoglobulins in polymyositis and dermatomyositis. Rev Med Interne, 1999.20: Suppl 4:436s

51. Lotz BP, Engel AG, Nishino H, et al. Inclusion body myositis. Brain, 1989, 112:727

52. Griggs RC, Askanas V, Dimauro S, et al. Inclusion body myositis and myopathy. Ann Neurol, 1995, 38:705

53. Carpenter S, Karpati G, Helle I, et al. Inclusion body myositis: a distinct variety of idiopathic inflammatory myopathy. Neurology, 1978, 28:8

54. Oldfors A, Lindberg C. Inclusion body myositis. Current Opinion in Neurol, 1999, 12:527

55. Karpati G, Carpenter S. Myonuclear abnormalities may play a central role in the pathogenesis of muscle fiber damage in inclusion body myositis. In: Askanas V, Serratrice G, Engel WK, eds. Inclusion body myositis. Cambridge: Cambridge University Press, 1998.291 ~ 296

56. Mendell JR. Sporadic inclusion body myositis : clinical and laboratory features and dianostic criteria. In: Askanas V, Serratrice G, Engel WK, eds. Inclusion body myositis. Cambridge: Cambridge University Press, 1998.107 ~ 115

57. Yan CN, Ikezoe K, Nonaka I. Apoptotic muscle fiber degeneration in distal myopathy with rimmed vacules. Acta Neuropathol, 2001, 101:9

58. Askanas V, Engel AG. Recent progress and classification of the hereditary inclusion body myositis. Myologica, 1997, 1:21

59. Jackson MJ, Schaefer JA, Johnson MA. Presentation and clinical investigation of mitochondrial respiratory chain disease: a study of 51 patients. Brain, 1995, 118:339

60. Engel AG. Carnitine deficiency syndromes and lipid storage myopathies. In: Engel AG, Banker BP: Myology NY: McGraw – Hill, 1986.1663 ~ 1770

61. Adams RD, Victor M, Ropper AH. The metabolic and toxic myopathies. In: Adams RD. edt. Principles of Neurology. NY: McGraw – Hill, 1998.1432 ~ 1446

62. Adams RD, Victor M, Ropper AH. The metabolic and toxic myopathies. In: Adams RD. edt. Principles of Neurology. NY: McGraw – Hill, 1998.1432 ~ 1440

63. 4. Servidei S, Shanske S, Zeviani M, et al. McArdle disease: biochemical and molecular genetic studies. Ann Neurol, 1988, 24:774

64. Askari A, et al . Steroid myopathy in connective tissue disease. Am J Med, 1976, 61:485

65. Mastaglia FL. Distal myopathy: Clinical and molecular diagnosis and classificaton. J Neuroly Neurosurg Psychiatry, 1999, 67:703

66. Nonaka I, Sunohara N, Ishiura S, et al. Familial distal myopathy with rimmed vacuole and Lamellar body forma-

tion. J Neurol Sci, 1981, 51:141

67. Myoshi K, Kawai H, Iwasa M, et al. Autosomal recessive distal muscular dystrophy as a new type of progressive of muscular dystrophy. Brain, 1986, 109:31
68. Udd B, Pathanen J, Halonen P, et al. Tibial muscular dystrophy in 66 Finnish patients. Arch Neurol, 1993, 50:604
69. Tricarco D Servidei S, Tonalei P, et al. Impariment of skeletal muscle adnosin triphosphate - sensitive K^+ channels in patients with hypokalemic periodic paralysis. J Clin Invest, 1999, 103:675
70. Ptacek LJ, Tawil R, Griggs RC, et al. Dihydropyridine receptor mutations cause hypokalemic periodic paralysis. cell, 1994, 77:863
71. Lee KO, Taylor EA, Oh VM, at al. Hyperinsulinaemia in thrtoxic hypokalemic periodic paralysis. Lancet, 1991, 337:1063.
72. Silbert PL, Matsumoto JY, McManis PC, et al. Intrathecal baclofen therapy in stiff - man syndrome: A double - blind, placebo - controlled trial. Neurology, 1995, 45:1893
73. Solimena M, Folli F, Denic - Donimi S, et al. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylace in a patient with stiff - man syndrome, epilepsy, and Type I diabetes mellitus. N Engl J Med, 1988, 318:1012

第三十一章　重症肌无力

第一节　重症肌无力的流行病学

一、发　病　率

重症肌无力（myasthenia　gravis，MG）在不同地区，不同国家的发病率有一定差异，但大多数在3~7/（百万·年）（表31-1）。

表31-1　MG的发病率和患病率

国家和地区	发病率	患病率
挪威	4.0	90
新西兰	3.1	53
意大利	2.5	45
丹麦	4.4	76
香港	4.0	53.5
日本	-	50~60
中国六城市	-	45

二、患　病　率

MG在不同地区的患病率也有一定差异，但大多在50~90/百万左右（表31-1）。

三、病死率和年死亡率

随着各种最新治疗方案的普及，MG的病死率可见逐渐减少，Grab等发现在1935~1939年间，MG的病死率为40%，在1940~1957年为15%，而1965~1985年降至7%。还有人报告在20世纪60年代和70年代收住院的MG患者中其病死率自12%降至3.3%，在MG危象患者中其病死率自42%降至6%，Yu等发现12年间香港的中国人MG病死率为2.7%。

年死亡率指的是每年每100万人群中因MG死亡的患者数，大多报告为1/百万/年/左右（表31-2）。

表31-2　MG患者的年死亡率

国家和地区	期间（年）	年死亡率（%）
新西兰	1952~1956	0.6
加拿大	1953~1957	1.2
瑞典	1954~1957	1.1
英国	1953~1957	1.4
意大利	1955~1957	0.8
日本	1975~1977	0.7
丹麦	1975~1989	1.4
南斯拉夫	1983~1992	0.47

四、性　别

流行病学调查资料显示 MG 无论在患病率及发病率中均以女性为多，患病率中男女比例为 1:1.4～1:3.2，发病率中男女比例为 1:1.4～1:2.3，青岛医学院收治的 2760 例 MG 患者中，男女比例为 1:1.21，武汉同济医科大学收治的 2 385 例 MG 患者中，男女比为 1:1.01，国外流行病学资料证明男女比例为 1:2，这种性别差异可能与男女两性在遗传因素上的差异有关，因为具有 HLA－A1、A8、A9、A1、DW23 的 MG 患者，多为女性，而具有 HLA－A1、A3 的 MG 患者多为男性。

五、发病年龄

MG 可发生于任何年龄，香港中国人流行病学调查，MG 平均发病年龄为 36.7 岁，青少年占据 39.3%，湖南益阳地区流行病学调查的资料表明，MG 平均发病年龄为 17.8 岁，青少年占 80%。对 MG 发病的峰值年龄，文献报道不太一致，欧洲资料显示不同性别的 MG 患者发病年龄有不同峰值，女性为双峰，峰值年龄大多为 24～36 岁，以及 60 岁以后；男性为单峰，峰值年龄大多为 60～69 岁；中国大陆、日本等亚洲地区 MG 患者在两性间的发病年龄均为单峰，这与 Osserman 研究结果 ·致，但发病峰值年龄却有很大差异（表 31-3）。

表 31-3　MG 患者发病的峰值年龄（岁）

国家和地区	男	女
挪威	60～90	20～29
		70～79
意大利	60～70	30～39
		60～69
南斯拉夫	60～80	20～40
Osserman（荷兰）	61～70	21～30
日本	0～9	20～29
中国（青医附院报告）	0～9	0～9
中国（同济医大报告）	0～9	0～9

由此可见，不同地区 MG 患者发病年龄存在差异，这是否与地理因素有关，尚待研究。

六、MG 的临床类型

据 Osserman 分型，不同地区的 MG 患者中，均以Ⅰ型和Ⅱ型居多，青少年患者中尤以Ⅰ型多见（表 31-4）。

表 31-4　MG 患者的临床类型的构成比（%）

国家和地区	Ⅰ	ⅡA	ⅡB	Ⅲ	Ⅳ	Ⅴ
意大利	36.8	33.3	21.1	8.8	—	—
香港	47.3	24.8	18.7	8.4	0.8	—
中国（青医附院）	50.07	18.66	3.48	7.28	19.6	0.91
中国（同济医大）	60.1	14	15.8	3.8	5.9	0.3

七、MG合并胸腺瘤及其他自身免疫病

不同国家不同地区 MG 合并胸腺瘤百分比不同，但大多在 10% ~ 20%之间，最近几年，胸腺瘤合并率有上升趋势，可能与 MRI、CT 等精密仪器应用越来越广有关，随年代变迁，MG 合并胸腺瘤的百分比（表 31-5）。

表 31-5 MG 患者合并胸腺瘤的百分比

国家或地区	年代	胸腺瘤合并率（%）
中国（南京医学院）	1956 ~ 1985	6.4
中国（青医附院）	1977 ~ 2001	11.1
英国剑桥地区	1975 ~ 1989	12
南斯拉夫	1983 ~ 1992	11.3
荷兰	1980 ~ 1995	19
意大利	1980 ~ 1994	21
中国（同济医大）	1956 ~ 1998	13.8

MG 是一种自身免疫性疾病，往往合并其他自身免疫性疾病，香港地区流行病学调查发现，甲状腺异常占第一位，为 17%，其次为 SLE，占 1.9%，类风湿性关节炎占 1.3%，少见的为特发性血小板减少性紫癜及非何杰金淋巴瘤，南斯拉夫贝尔格来德地区流行病学调查发现 13.7%MG 患者，合并其他自身免疫病，7.3%为甲状腺疾病，占第一位；英国剑桥地区的流行病学调查发现，49%50 岁以下的女性患者合并其他自身免疫病，胸腺切除与否不影响其他自身免疫病的严重程度，合并其他免疫病的 MG 患者缓解率低于不合并其他免疫病的 MG 患者，提示该类患者的免疫紊乱更为严重。

八、遗 传

在 MG 患者中 0.7% ~ 4%左右有家族史，近年来发现人类白细胞抗原（HLA）的某些单位基因与 MG 密切相关，日本人和华人同属黄种人，具有与华人相似的 HLA 易感基因，而白人 MG 患者有不同的 HLA 易感基因。

MG 患者遗传方面的流行病学资料较少。

Fukayama 报道在 1 245 例 MG 患者中，27 例有家族史，占 2.2%，Nauba 的报道占 3%；Szobor 对 37 年间 1 100 例 MG 患者进行了回顾性观察，发现家族性的发病率为 4.23%，青医附院丛志强对 24 年间 2 760 例 MG 患者进行回顾性观察，共发现 22 个家系 40 例患者，占 1.45%；在香港中国人的 MG 流行病学调查中发现比率为 1.9%；游鼎元在 59 万人群调查中发现 MG 60 例，对其中 57 例做家系调查发现，分布在 55 个家系中的一级亲属为 374 人，其中同胞同患 MG 仅 2 例，未发现双亲和子女同患 MG，其一级亲属患病率为 0.53%，为该县群体患病率的 0.01%的 53 倍，两者具有显著差异，并用公式：$h2 = b/r$ 及 $b = xg - xr/a$，计算出遗传度为 58%，表明本病与遗传有关，符合多基因遗传的规律。

MG 流行病研究为 MG 提供了概况，有助于全面、真实地了解该病。

（王海萍）

第二节 重症肌无力的发病机制

一、神经肌肉接头的解剖和生理

神经肌肉接头根据解剖和功能分成3部分：突触前膜，是运动神经末梢凸入肌纤维的部分，其顶端有乙酰胆碱（acetylcholine，Ach）的释放区；突触间隙，含有胆碱酯酶，可降解Ach；突触后膜，上有皱褶，在其接近突触前膜的区域排列许多乙酰胆碱受体(acetylcholine receptor，AchR)。

AchR为一跨膜糖蛋白，由两个α亚单位以及β、γ和δ各一个亚单位构成。α亚单位上有Ach结合部位，一个AchR能够与2个Ach分子结合。结合后引起AchR中间的离子通道开放，使突触后膜去极化。突触前膜每个囊泡中含有约1万个Ach分子，称作一个"量子单位"。神经冲动到达神经末梢时，可促发70个量子单位的同步释放，Ach通过突触间隙与突触后膜上的AchR结合，产生动作电位，使肌纤维收缩。除了电冲动依赖的量子释放外，还有自发性量子释放。但是少量的自发性量子释放引起的终板电位不足以达到产生动作电位。完整的突触结构是保证冲动传导的基础，MG患者的AchR受到致病性抗体的影响，使Ach与AchR不能有效结合并产生效应，造成肌无力和疲劳现象。

二、MG与免疫障碍有关

一些事实提示MG与免疫障碍有关：①MG患者常合并系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎和干燥综合征等疾病。②MG患者可伴有抗核抗体、抗甲状腺微粒体抗体和抗胃壁细胞抗体等自身抗体。③MG患者胸腺有与其他自身免疫疾病相似的改变，增生或肿瘤。

自身免疫疾病有一些基本点，见表31-6的中栏，而右栏可见MG是自身免疫疾病的特点。

表31-6 MG患者免疫学特点与临床表现的关系

特 点	具体表现	MG患者的表现
特异性免疫应答	有特异性靶位、抗原、抗体和免疫应答细胞	神经肌肉接头突触后膜的AchR，AchR抗体，AchR致敏的T细胞和分泌AchR抗体的B细胞
特异性抗原	能够纯化特异性抗原，并了解分子结构等	已从人骨骼肌提取纯化了AchR，其分子结构和氨基酸顺序明确，可用基因工程合成其部分片断或亚单位的肽链
被动转移	采用相应抗体或免疫活性细胞被动转移	可从患者到动物或从动物到动物被动转移AchR抗体或AchR致敏的T细胞而致病
主动免疫	采用特异性抗原制作的动物模型与疾病在临床和免疫特点方面相似	用AchR致敏动物制作EAMG模型，其临床表现、电生理和免疫特点与MG患者相似
免疫防治	免疫措施能够预防疾病的发生和治疗	可用免疫措施防治EAMG，血浆置换治疗MG等

从免疫学角度来看，MG是一种主要累及神经肌肉接头突触后膜上AchR的自身免疫疾病，主要由AchR抗体介导，具有细胞免疫依赖性，补体也参与。

三、AchR抗体是MG发病的主要原因

MG患者体内存在下列不同作用的AchR抗体：①AchR结合（binding）抗体：为免疫学测定结果，是通常所指的AchR抗体。其中一部分是致病性的。该类抗体对MG的诊断有良好的特异性和敏感性，对诊断亚临床MG患者（有胸腺瘤、恶性贫血或突眼性甲状腺肿，而无MG的临床表现）有帮助。偶尔可见于胸腺瘤、LEMS、小细胞肺癌和用D-青霉胺治疗的患者。以下的抗体是基于生物学意义上的测定。②AchR调节（modulating）抗体：选择性结合到肌膜AchR的细胞膜外部分，使之与邻近的AchR交联，促进AchR的内吞作用或加速其降解。其滴度在全身性MG患者较高，当结合抗体阴性时，如在发病早期病程短于1年、仅眼外肌受累或有胸腺瘤而无肌无力表现的患者，这种生物学意义上的测定价值较大。③AchR直接封闭（direct blocking）抗体：α亚单位上有AchR与Ach特异性结合的部位，该抗体通过与α亚单位上这个部位结合而竞争性抑制AchR与Ach的特异性结合。④AchR间接封闭（indirect blocking）抗体：与非Ach特异性结合部位的结合，通过空间妨碍作用干扰AchR与Ach的特异性结合。⑤AchR功能性封闭（functional blocking）抗体：李柱一等发现血清中测不到AchR结合抗体的MG患者血浆，尤其是其中的非IgG成分中有抑制AchR功能的作用，可能是AchR抗体阴性MG患者肌无力的原因。

通过以下事实表明AchR抗体为MG的致病性抗体：①AchR抗体水平与MG患者肌无力严重程度有关。近90%全身型MG患者的AchR抗体增高，并且个体随访发现其水平与肌无力严重程度有相近的变化曲线，血浆置换后肌无力好转而抗体水平下降，只进行一次置换，1周后抗体水平回升，肌无力又恶化。新生儿的AchR来自母体，出生时抗体水平高，肌无力较重，随着脱离母体后抗体水平的下降，新生儿肌无力好转。这些均表明AchR抗体的变动是肌无力发病和严重程度变化的病理生理基础。②被动转移可致病。③AchR抗体的作用部位是神经肌肉接头的AchR。在离体的神经肌肉接头施以MG患者的血清可使微小终板电位和肌肉复合动作电位在低频刺激时明显减低，而用正常人血清冲洗后电位几乎完全恢复正常。采用酶标抗体注射到动物，在出现肌无力的临床表现和电生理改变时观察神经肌肉接头，发现酶标抗体就结合于此，且发现病变部位有IgG和C_3沉积。

AchR抗体是多克隆性的，其中多数针对AchR的α亚单位上的主要免疫源区。这一免疫源区为一环形结构，针对这一区域的抗体有致病作用，多数为调节性抗体，能结合补体，并可被动转移造成MG。但该区域不是Ach的结合部位。AchR上有多个不同的抗原决定簇，针对不同决定簇的AchR抗体功能不同，构成上述区分。AchR抗体通过不同的机制导致MG的发生：①改变AchR与Ach结合的离子通道，通过离子通道的噪音分析和开放时间分析认为AchR抗体可选择性影响通道的开放时间。②结合AchR后在补体作用下破坏突触后膜。电镜可见IgG和C_3在突触后膜的沉积，亦可观察到突触后膜延长，皱褶减少，表面破碎、皱缩。③调节抗体可加速AchR的内吞和降解。④封闭抗体阻断AchR和Ach的结合，在早期MG患者较多见，10%~88%MG患者的血清中有间接封闭抗体，但是只占AchR抗体总量的一小部分，也并非主要作用。

四、其他抗体也可能有致病作用

吕传真等(1991)发现MG患者只有突触前膜抗体的占13%，只有AchR抗体的占11%，

而两种抗体均有的占54%，而其他神经疾病只有6%有突触前膜抗体，健康对照没有。抗体水平与临床状况无关。被动转移含有突触前膜抗体的血浆可以使小鼠微小终板电位的减小并且在高频刺激时出现递减反应，这与LEMS不同，提示突触前膜抗体在MG的发病中亦有作用。袁锦楣等(1997)报告MG患者中有13%血清中有乙酰胆碱酯酶抗体，且均为AchR抗体阴性。这些患者都是眼肌型，伴有植物神经症状。推测其可能与乙酰胆碱酯酶结合并灭活之，减少AchR的降解，使AchR上的通道持续不能复极化，干扰神经肌肉接头的传导。抑或由于突触间隙的乙酰胆碱酯酶与其抗体的反应招致补体激活，同时破坏突触后膜。

五、补体参与

MG患者活动期血清补体含量减低，与临床肌无力的严重程度相关。突触后膜上可见AchR抗原-抗体复合物以及补体沉积，提示免疫复合物激活补体，破坏突触后膜。如果动物的补体不足，被动转移含有AchR抗体的血清也不能致病。这些均表明补体的参与。

六、细胞免疫

与健康对照比较，未经治疗的MG患者的总T细胞、辅助性T细胞、记忆性T细胞和CD_4/CD_8比值均明显增高，自然杀伤细胞明显减低。MG患者血液中T细胞/B细胞比值减低，B细胞增多可能与AchR抗体合成有关。MG患者的胸腺中不仅有T细胞，还有B细胞。生发中心外层为T细胞，而内部B细胞明显增多。MG患者胸腺和周围血的淋巴细胞对培养的肌细胞有直接细胞毒作用，破坏突触后膜。

用从电鳗提取的AchR和具有AchR的MG患者的胸腺细胞刺激MG患者周围血淋巴细胞可见增殖现象，而激素治疗后增殖现象减轻。提示MG患者周围血淋巴细胞已被AchR致敏。并且，低浓度AchR刺激可获得明显的应答，而采用高浓度的全长重组α亚单位或抗原决定簇p144～156片段才能达到相应的刺激，提示AchR特异性T细胞主要针对人AchR的整个结构而非其片段。不同MG患者的T细胞对重组AchR的α亚单位不同片段的反应性不同，提示AchR的不同片段要不同的免疫原性。这可能与抗体的多克隆性和多功能性有关。

近来发现AchR高反应性的T细胞既可见于MG患者，亦可见于健康人，但前者的比例明显高于后者。提示人类对AchR的所有抗原决定簇并非均有自然耐受，而是存在一定程度的免疫应答潜能。可能MG自身免疫启动过程中的关键不是产生自身反应性T细胞，而是如何激活它们，产生免疫应答。

免疫生理学对细胞因子在MG和EAMG发病和疾病过程中的作用研究越来越多，细胞因子网络的平衡是自然耐受打破发生自身攻击的基础，也是免疫干预的重要途径。

辅助性T细胞根据分泌的细胞因子和作用分成两类，Th1类细胞参与细胞免疫和辅助免疫应答的作用，Th2类细胞参与抗体的产生。这两类细胞通过细胞因子网络达成平衡，平衡的破坏是自身免疫反应启动和发展的重要原因。Th2类细胞相关的白细胞介素-4(interleukin-4，IL-4)是B细胞的生长因子，促进B细胞增殖和分化，在AchR抗体的产生中起重要作用。IL-6和IL-10有类似作用。Th1类细胞相关的干扰素-γ(interferon-γ，IFN-γ)能诱导B细胞成熟和辅助AchR抗体产生。动力学研究发现在EAMG早期IFN-γ更加有意义，可能是启动因素之一，而IL-4主要在疾病进展和持续性方面起作用。

其他 Th1 类细胞相关的 IL－2、肿瘤坏死因子－α（tumor necrosis factor－α，TNF－α）、TNF－β 和穿孔素在 T 细胞介导的 AchR 产生方面并不起直接作用，但是可以与其他细胞因子协同促进 MG 和 EAMG 的发生。而转化生长因子－β（transforming growth factor－β，TGF－β）起抑制作用，下调 Th1 和 Th2 类细胞相关的细胞因子的作用。IFN－α 也有相似的抑制作用，是自身免疫的终止因素。

七、自身免疫启动机制

AchR 是人体内的正常蛋白，为何成为致病性抗原？MG 与胸腺的关系受到广泛的重视。15%～20%的 MG 患者伴发胸腺瘤，而胸腺增生者达 65%～80%。胸腺切除术后 MG 可获得良好的缓解。近来发现胸腺内的一些多肽激素对辅助性 T 细胞有促进作用，胸腺切除术后循环的辅助性 T 细胞和 AchR 抗体均减少，提示这些多肽激素对 AchR 抗体的产生有作用。胸腺中肌样上皮细胞具有 AchR 抗原性，胸腺细胞培养发现胸腺细胞内有分泌 AchR 抗体的细胞。

在培养 MG 患者的胸腺时发现能分泌 AchR 抗体的 B 细胞和对 AchR 有反应的 T 细胞。但是胸腺中的 B 细胞并不是患者体内产生 AchR 抗体的惟一来源，尤其是在疾病的早期和晚期，且在胸腺切除术后患者仍然有较长时间存在 AchR 抗体。很可能在胸腺内启动，然后通过胸腺中抗原特异性辅助性 T 细胞刺激外周淋巴细胞而产生 AchR 抗体。多肽激素促进辅助性 T 细胞的作用。可能有以下激活机制：

1. 胸腺内抗原结构改变　病毒长期慢性感染使胸腺上皮细胞变成具有新的抗原决定簇的肌样上皮细胞，这个新的抗原决定簇与骨骼肌 AchR 结构相同。研究表明 MG 患者的干扰素系统有激活，而自然杀伤细胞系统有缺陷，这些提示患者可能有隐性病毒感染。某些患者能检出巨细胞病毒和单纯疱疹病毒抗体，但是迄今没有 MG 患者胸腺中发现病毒的直接证据。此外胸腺内血栓或小灶出血（"胸腺卒中"）也有可能改变胸腺细胞结构，造成抗原结构改变。

2. 外源性抗原结构相似　近年来发现大肠杆菌和肺炎克雷白杆菌可能有致病作用，持续与免疫系统有联系的正常菌群可能成为致病原。细菌抗原可能触发与 AchR 的交叉反应。这与前述胸腺内抗原结构改变都经过"分子模拟"这一共同的最后通路。这里启动发生在外周，而胸腺抗原改变发生在胸腺内。

3. 非特异性激活　感染和应激等作为免疫网络的影响者具有重要作用。健康人对 AchR 有高反应性的 T 细胞，在感染后由于干扰素系统的作用而激活 T 细胞。这不仅可能是复发的原因之一，也可能是 MG 发病机制之一。

八、遗传易感性

MG 的易感性与 HLA 表型、AchR 基因、免疫球蛋白重链基因和 T 细胞受体基因有关，具有复杂的多基因控制的特点。

HLA 表型与种族有关，还可能存在保护基因，如 DR1 的女性不发生 MG。40 岁以下发病的不伴胸腺瘤的 MG 患者，女性多见，HLA 在欧美国家多与 A1、B8 和 DRw3 相关，日本则与 B12 相关，AchR 抗体滴度中等，胆碱酯酶抑制剂疗效差、早期胸腺切除术疗效较好。40 岁以上发病的不伴胸腺瘤的 MG 患者，男性多见，欧美多为 B7、A3 和 DRw2，日本则为 A10，AchR 抗体阳性率较低。伴有胸腺瘤的 MG 患者似乎与性别和 HLA 无关。已

知辅助性T细胞参与MG的发病，因此遗传易感性可能决定抗原的提呈过程，与不同的抗原决定簇有关。或者为非免疫机制，如不能代偿抗体介导的AchR破坏，加重MG的症状。

九、泛化的自身免疫

有诸多现象表明MG患者存在泛化的自身免疫反应，包括：①靶位的泛化：部分MG患者存在抗骨骼肌抗体、抗核抗体、抗甲状腺微粒体抗体等自身抗体。②其他器官或系统的泛化：MG患者可合并Graves病、甲状腺炎、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎等疾病。③中枢神经系统的泛化：伴有锥体束征和癫痫发作的临床表现，鞘内合成AchR抗体与锥体束征有关，而抗脑AchR抗体与癫痫发作有关，均支持中枢神经系统的AchR亦可受累。因此许贤豪提出泛化的自身免疫概念。

十、糖皮质激素受体的作用

国外研究报告，MG患者周围血单个核细胞的肾上腺皮质激素受体减少，而血浆皮质醇水平正常。采用药物阻断大鼠的糖皮质激素受体后，EAMG的程度更重，AchR抗体滴度更高。提示受体的减少促发EAMG。MG患者和正常人周围血单个核细胞在检测激素受体前与正常人血浆、MG患者血浆和对照培养基共同孵育，发现受体数目不变，说明MG患者并不存在受体的抑制因子。MG患者糖皮质激素受体mRNA比正常人明显减少，并且与受体数目相关。这可能是受体减少的真正原因。而我们发现MG患者周围血白细胞上激素受体增多，在不同MG患者多少也存在不同，受体多者激素疗效好，而且激素治疗后受体数目均下降。以上现象说明激素受体在MG的发病和疾病的进展中起作用。

归纳上述可能的发病机制如图31-1。

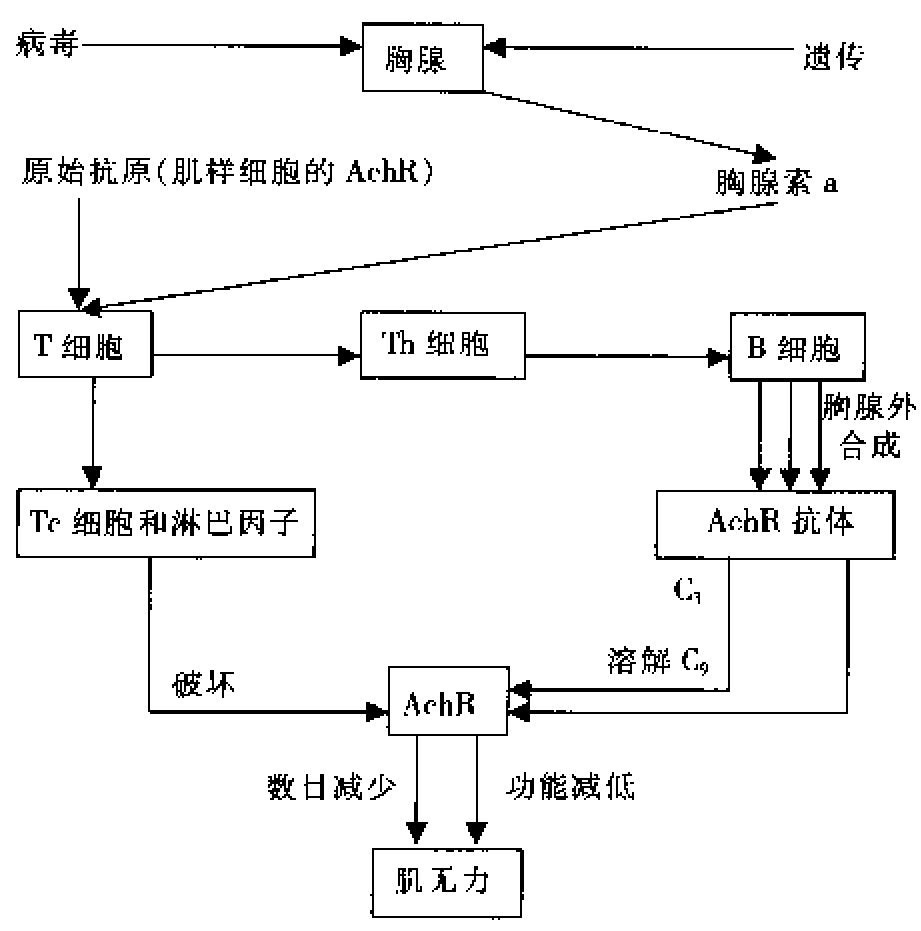


图31-1 重症肌无力发病机制示意图

（李海峰）

第三节　重症肌无力的临床表现

人体任何部位的随意肌都可以受到AchR抗体（AchRab）的侵犯而出现肌无力和易疲劳现象。因而其临床表现是多种多样非常复杂的。但晨轻暮重，休息轻活动重为突出表现。

一、首发症状

（一）眼肌症状

这是最为多见的首发症状，表现为上睑下垂、复视、斜视等。尤以眼睑下垂最多，国外报告占25%～67%，而丛志强根据2 760例的分析，以上睑下垂为首发症状者2 071例，高达75%，其中单侧眼睑下垂1 755例，高达64%，双侧眼睑下垂316例，占11%，复视237例，占8%，斜视18例，占0.6%。

（二）咽喉肌无力

这是较为多见的首发症状，表现为说话鼻音、声音嘶哑、吞咽困难、喝水打呛等。Osserman报告以咽喉肌无力为首发症状者占50%，但杨明山报告只占7.2%。丛志强发现以咽喉肌无力为首发症状者171例（6%），其中说话鼻音、声音嘶哑者102例（4%），吞咽困难、喝水打呛者69例（2%）。以咽喉肌为首发症状的患者往往很难一开始就想到MG的可能，特别是老年患者很容易误诊为脑干梗塞、假性球麻痹或食道癌等。

（三）咀嚼肌无力

主要表现为咀嚼无力，嚼头几口时还勉强可以，但越嚼越无力，而无法嚼下去，特别是吃较硬的食物时（如面饼、煎饼等）更感困难，再严重时连口也张不开，馒头也咬不动。以咀嚼肌无力为首发症状者国外报告占4%～16%，丛志强在2 760例中仅7例，只占0.2%。

（四）面肌无力

由于面部表情肌的无力，常使患者笑得不自然，呈苦笑面容。严重面肌无力时可闭目不合、闭口不合，较轻的面肌无力表现为埋睫征消失、埋睫征不全或噘嘴不能等。这些面肌无力的症状和体征常常不容易发现，因此，在以往的报告中以面肌无力为首发症状者较少。国外报告占3%～8.5%，杨明山报告只占0.8%，丛志强发现9例，占0.3%。

（五）颈肌无力

由于颈肌无力可使患者感到抬不起头来，有时需要用手托起下巴，检查时让患者仰卧（不枕枕头），令其用力屈颈抬头，严重者抬头不能，较轻的颈肌无力者可发现持续抬头时间明显缩短（正常人持续抬头可达120秒）。以颈肌无力为首发症状者较少，国外报告为3%～9%，丛志强共发现37例，只占1.3%。

（六）肢体肌肉无力

可表现为四肢无力，亦可一开始先表现为双下肢无力，上楼困难或蹲下站立不能，或先表现为双上肢无力，梳头、洗脸困难，上肢上举无力。Osserman报告以四肢无力首发者占10%，以双上肢或双下肢无力首发者占25%。杨明山报告以肢体无力首发者占5.3%。丛志强等发现以肢体无力首发者219例，占8%，其中四肢无力82例（3%），双下肢无力

90例（3%），双上肢无力47例（2%）。

（七）呼吸困难

以呼吸困难为首发症状者极为少见，但国外已有不少个例报告。国外报告以呼吸困难为首发症状者占0.7%～6.5%；杨明山报告占0.1%，从志强共发现36例，也只占1.3%。这是最容易误诊的首发症状，患者常常首先到内科诊治。由于这种患者大多没有眼肌无力的症状，很难想到MG的可能。但常可伴有鼻音、声音嘶哑、咀嚼无力或吞咽困难等球麻痹症状，让患者作抬头、抬腿、侧平举等疲劳试验常可发现有病态疲劳现象，许多项目均达不到正常人的标准。

二、经过症状

在多年的病程经过中，只有极个别的患者仍然局限于原来的首发症状，而绝大多数患者都是具有多种随意肌无力的表现，甚至还可以全部的随意肌均感无力和易疲劳。但最多见的症状仍然是眼肌无力。

（一）眼肌无力

在首发症状中以单侧眼睑下垂为最多，而随着病程的延长，双侧眼睑下垂逐渐增多，Osserman报告在经过中有上睑下垂者高达84%，从志强等发现高达86%，部分患者在疾病早期有左右交替眼睑下垂现象，发现有此现象者40例，占1.4%。复视也逐渐增多，Osserman报告复视占73%，从志强等发现复视占46%，复视的患者检查时大多可发现有眼球运动障碍，发现有眼球运动障碍者共2 140例（78%），其中眼球固定276例（10%），部分性眼肌麻痹1 793例（65%）。长期随访只局限于眼症状而未见其他肌肉无力者仅835例，只占30%。

（二）咽喉舌肌无力

在病程中吞咽舌肌无力也是较常见的症状，Osserman报告发言障碍占61%，吞咽困难占63%。从志强等发现说话鼻音者608例（22%），声音嘶哑者528例（19%），吞咽困难者688例（25%），喝水打呛者598例（22%），舌尖不能舔上唇者236例（8.6%），伸舌受限69例（3%）。有过上述延髓性麻痹者共计1 591例，高达58%。在整个病程中只有延髓性麻痹而无眼肌和四肢无力症状者极为罕见，我们尚未发现。

（三）咀嚼无力

Osserman报告本症状高达52%，从志强等发现有咀嚼无力者266例（10%）。本症状绝大多数均伴有咽喉肌无力症状，共219例（8%）。伴有四肢无力250例（9%），只伴有眼肌无力者240例（8.6%）。

（四）面肌无力

Osserman报告占38%，从志强等发现1 384例，占50%，均为双侧。其严重程度不同，最严重者闭目不合，8例（0.2%），其次为埋睫征消失，744例（27%），最轻者为埋睫征不全，489例（18%）。患者常呈苦笑面容。

（五）四肢无力

Osserman报告占44%，从志强等发现在病程中有四肢无力者1 195例（43%），呈重度四肢无力（蹲站不能，侧平举不能）者185例（7%），呈轻度四肢无力（蹲下站立＜10次，侧平举＜120秒）者1 010例（37%）。但以四肢无力为惟一症状者未见。

（六）颈肌无力

Osserman 报告此症状高达 40%。丛志强等发现有颈肌无力（坐位有垂头现象和仰卧屈颈抬头不能）者 1 157 例（42%），轻度颈肌无力（仰卧屈颈小于 120 秒）者 823 例（30%）。本征伴面肌无力者 743 例（27%），伴有四肢无力者 1 078 例（39%），伴有球麻痹者 606 例（22%），伴有眼症状者 885 例（32%）。

（七）呼吸困难

Osserman 报告此症状高达 33%。丛志强等发现在病程中出现过呼吸肌无力者 153 例（6%），其中大多数（78.4%）伴有球麻痹症状（120/153）。行气管插管或气管切开者 71 例（46.4%），使用人工呼吸器 72 例（47%），引起呼吸肌无力的最大诱因是感染，共 29 例，占呼吸肌无力者的 20%。

（八）并存症

重症肌无力最多见的并存症有以下几种：

1. 胸腺异常　经纵膈 CT 扫描或 MRI 检查可发现伴有胸腺瘤者国外文献报告为 9% ~ 16%，杨明山报告占 13.8%，丛志强等发现 291 例（10.5%）。文献报告 MG 患者伴有胸腺增生者较多，高达 75%。

2. 甲状腺疾病

（1）甲状腺功能亢进（甲亢）　丛志强等发现 60 例（2.2%），杨明山报告占 7.4%，国外文献报告占 2.2% ~ 16.9%。

（2）甲状腺功能减退（甲减）　丛志强等发现 15 例（0.5%），杨明山报告占 0.8%，国外文献报告占%。

3. 其他免疫疾病

（1）类风湿性关节炎　国外报告在 MG 患者中较常见，可高达 10.3%。但丛志强等只发现 3 例。

（2）类肌无力综合征（LEMS）　国外报告比较少见，丛志强等只发现 3 例与 MG 并存。

（3）此外，还可能有视神经脊髓炎、多发性硬化、系统性红斑狼疮和多发性肌炎等与 MG 并存。

三、病 型 分 类

1958 年 Osserman 等根据发病年龄、进展速度、症状分布和严重程度而进行分类，这种分类方法有利于治疗和预后估计，现今已被广泛采用。

（一）新生儿型（neonatal MG）

患 MG 的母亲所生的新生儿出生后出现一过性肌无力症状，表现吸奶困难、哭声无力、四肢活动减少、全身肌张力降低，甚至可因呼吸困难而导致死亡。而生后 6 周内可自然减轻、痊愈。此型是因为母亲血液内的 AchR 抗体经胎盘转移给胎儿所致。本型比较少见，Osserman 报告只有 1%。

（二）儿童型（juvenile MG）

自新生儿后至青春期发病者。此型绝大部分为眼型，只表现为眼睑下垂和不同程度的眼肌麻痹，部分患儿亦可表现为全身型。Osserman 报告本型占 9%，丛志强等共发现 886

例（32%）。在此型患儿中我们发现眼型最多，高达此型的88%，全身型只占12%。此外，从志强等还发现儿童型伴有胸腺瘤较少，仅17例，只占1.9%，发生危象也较少，病死率也较低。

（三）成年型（adult MG）

I型 眼型（ocular MG），仅眼外肌受累，常表现为眼睑下垂和复视等。Osserman报告成人眼型占20%，而从志强等共发现600例，占成人的32%。

ⅡA型 轻度全身型（mild generalized MG），以四肢肌肉轻度无力为主要表现，一般生活可以自理，亦可有眼症状和轻度的咽喉肌无力。但无呼吸肌麻痹。Osserman报告此型占30%，从志强等共发现515例，占成人的27%。

ⅡB型 中度全身型（moderate generalized MG），较严重的四肢无力，生活不能自理，可伴眼症状和咽喉肌无力症状，但无呼吸困难。共96例，占成人的5%。

Ⅲ型 急性暴发型（acute fulminate MG），急性起病，常在数周、数月内迅速出现严重的咽喉肌无力症状。大多在半年内出现呼吸肌麻痹。Osserman报告Ⅲ型占11%，从志强等共发现201例，占成人的11%。

Ⅳ型 晚期重症型（late severe MG），病程较长，由I型或Ⅱ型逐渐出现严重的咽喉肌无力症状和呼吸肌麻痹。Osserman报告Ⅳ型占9%，从志强等共发现541例，占成人的29%。

V型 肌萎缩型（atrophic MG），在全身型MG中，特别是在Ⅱ型和Ⅳ型患者中有的可出现肌肉萎缩，主要是舌肌和肩胛带近端肌肉的萎缩。Osserman报告此型占6.3%，从志强等共发现24例，占成人的1.3%。均为全身型患者，在眼型患者中无1例。其舌肌呈周边型萎缩的特征，又称三沟舌（triple furrowed tongue）。宇尾野公义报告在169例MG有肌萎缩者37例，高达22%。

Osserman和Genkins在1971年又修改了他们的分类法，取消了肌萎缩型，而保留了原来的4个型。目前国际上广泛应用的均是这一改良的分类法。

（丛志强）

第四节 重症肌无力的临床电生理

MG患者需要进行的电生理检查中，最有诊断价值的是重复神经电刺激，为了在符合MG的波动性但症状比较轻微的患者证实MG，需要单纤维肌电图，而为了排除其他神经肌肉疾病，普通肌电图也是必不可少的。Lambert - Eaton肌无力综合征（Lambert - Eaton myasthenic syndrome，LEMS）是临床上需要与MG鉴别的最主要的疾病，并且是典型的突触前膜病变，其电生理检查不仅在理论上与MG明显不同，有时也是惟一的确诊证据，这里一并介绍。此外还介绍诱发电位和眼震电图在MG诊断中的意义。

一、普通肌电图

MG患者的普通肌电图有以下3种改变（Daube，1994）：①运动单位电位（motor unitpotential，MUP)的多变性：随意运动时MUP的波幅和时限常随时间而出现波动，使波形具有多变性，由不同时刻同一运动单位中有不同比例的终板出现传导阻滞所致。②肌病

性改变：存在持续性传导阻滞时，MUP 时限缩短、波幅减低，只见于 MG 病程长并较严重的情况下。③纤颤电位：35%的 MG 患者可见纤颤电位，尤其是球部受累的老年患者。常可在椎旁肌肉和球部肌肉引出，尤其是咬肌。以上改变在 MG 的诊断中没有特异性，需要与其他神经肌肉疾病鉴别。

LEMS 患者普通肌电图也出现较低波幅的 MUP 电位，比 MG 患者的波幅还要低，多相波增多，而其波幅和时限也随着时间而波动。因此普通肌电图上表现为严重的肌病性改变者需要进行高频 RNS 和运动后普通肌电图检查。持续运动后 MUP 波幅增高，波动也逐渐改善。

如果出现神经源性和肌源性改变，应该考虑到其他鉴别诊断，因为理论上 MG 是局限于神经肌肉接头的疾病。尤其是在出现肌源性改变并且血清肌酶明显增高的情况下，应该怀疑其他肌病或 MG 合并其他肌病。经常需要鉴别的是甲亢性肌病和激素性肌病，因为甲亢常伴发于 MG，同时可伴发甲亢性肌病，而治疗中激素的应用可导致肌病，尤其是含氟的激素。由于 MG 患者亦可出现肌病性改变和纤颤电位，因此需要结合临床表现和新斯的明试验解释，切勿随意诊断为 MG 合并其他神经肌肉疾病。

二、重复神经电刺激（repetitive nerve stimulation，RNS）

（一）RNS 检测的指标和方法

复合肌肉动作电位（compound muscle action potential，CMAP）为一先负后正的双相波，是肌纤维产生的动作电位总和，根据其波幅的大小可粗略估计所兴奋的肌纤维数目。是 RNS 检查最基本的测量指标，其他特征均在此基础上展开。临床上需要给予超强刺激才能取得 CMAP。在确定有无递减现象时，无论计算负峰波幅还是峰～峰波幅，没有明显不同，峰～峰波幅容易测量，因此常用来测量和计算。

理想的记录包括：肌肉静息时的 CMAP、活动后的 CMAP、低频刺激（1～5Hz）的反应、高频刺激（10～50Hz）的反应和强直性刺激或最大随意收缩后的反应。在 RNS 检测中，按照这个程序可以全面地对突触前膜、后膜以及混合性传导障碍作出分析。临床上，根据拟诊的情况和需要鉴别诊断的情况，可以选择性采用，重点观察可能病变的部位。在健康人最大随意收缩或强直性刺激后 2 分钟内，CMAP 的波幅增高，称作强直性收缩易化。突触前膜 Ach 储备正常而释放异常的疾病可在运动后迅速出现明显的易化作用。在收缩或刺激后 2～15 分钟 CMAP 波幅减低，称作强直性收缩耗竭。突触后膜疾病可在出现运动后易化作用后 5～15 分钟再出现运动后耗竭现象。

在运动神经施以超强刺激，观察被刺激的肌肉表面记录的 CMAP。通常采用针电极，目前用带有黏性的一次性表面电极。临床上常用检查的神经和肌肉对（可根据临床受累情况选择 2～3 处）为：面神经/眼轮匝肌；口轮匝肌和鼻肌；副神经/斜方肌；Erb 点刺激臂丛/三角肌；肌皮神经/肱二头肌；正中神经/大鱼际肌；尺神经/小鱼际肌；股神经/股四头肌；腓总神经/胫骨前肌等。检查时将肢体远端固定以减少运动造成的伪迹。手部的小肌肉比较容易固定，技术可靠性强，常作为首选。眼轮匝肌或斜方肌在技术上也比较可靠，斜方肌记录比较容易忍受。近端肌肉不容易固定，容易造成伪迹。当远端肌肉正常时再进行近端肌肉刺激。一般不作活动中检测，以免电极松动造成伪迹。保持被检查肌肉的温度在 34～36℃。

Oh（1988）采用的检测程序是：①在肌肉放松状态下，给予单次刺激记录CMAP；②肌肉活动30秒；③如果患者合作，嘱其作最大随意等长收缩，活动后立即给予单次刺激，观察活动后的易化现象；④以2Hz的频率刺激，记录3秒的反应；以3Hz的频率刺激，记录2秒的反应；⑤以5Hz的频率刺激，记录1秒的反应；⑥以10Hz的频率刺激，记录1秒的反应；⑦给予20～40Hz强直性刺激或使患者强直性收缩（该收缩使肌肉的放电频率在20～40Hz）后立即以5Hz的频率刺激，记录1秒的反应，观察强直性收缩易化现象；⑧休息4分钟，再以5Hz的频率刺激，记录1秒的反应，观察强直性收缩易化现象后的耗竭现象。观察易化现象需要刺激或强直性收缩10～15秒，观察耗竭现象需要刺激60秒。低频刺激时，至少分析头6个波，将其中波幅最低者与第一个波比较。高频刺激时，记录持续1秒钟所得到的反应，一般即可满足临床需要，个别病例需要刺激的时间更长一些。强直性收缩易化和耗竭试验均需要谨慎确定正常值，并且较常规检查费时。

（二）MG患者的RNS表现和机制

MG患者表现为典型的突触后膜RNS改变：CMAP波幅正常，活动后无增高或轻度增高，低频刺激出现递减现象，高频刺激反应正常或递减反应，在强直性收缩易化现象后出现耗竭现象。

MG患者CMAP波幅绝大多数正常，活动后波幅无增高或仅轻度增高，与LEMS形成鲜明对比。

低频（2～5Hz）刺激静息肌肉时，开始引出的CMAP波幅通常正常，以后的电位波幅递减，到第4～6个CMAP得到波幅最低，以后波幅短暂增高，然后出现第2次更加缓慢的递减。以往国外报告低频刺激递减超过8%～10%即有异常的可能，不同肌肉有其相应的正常值，各个实验室应建立自己的正常值。国内大多数实验室采用递减超过15%为异常标准。

高频刺激时22%～47%的MG患者也出现递减现象，轻症MG患者CMAP波幅不变或轻度增高。高频刺激时出现递减现象在MG的诊断中也有价值。Oh认为，如果在MG患者常规应用高频刺激，可将诊断率提高5%，并可肯定排除LEMS。这已经为国内外诸多临床实践证明。

40%的患者有强直性收缩易化现象，17%有耗竭现象。在短暂的（10～30秒钟就足够）强直性收缩或短时间（10秒钟）高频率电刺激刺激肌肉后，诱发出的CMAP波幅增加，低频刺激时出现的波幅递减现象减弱或消失。机制是低频刺激静息肌肉时，AchR减少所致的突触前抑制作用为主，强直性收缩后，易化作用超过抑制作用，传导的安全阈增加，递减反应因此减弱。强直性收缩后2～4分钟，神经肌肉接头传导阻滞（波幅递减）现象比肌肉充分休息时受到刺激得到的更加明显。机制为强直性收缩耗竭作用占主要地位，从而使递减反应增强。刺激时间更长一些可能会更加容易发现耗竭现象。耗竭现象存在的时间也因不同患者而异。临床上可见一些患者在肌肉静息检查时并不能发现低频递减现象，而在强直性收缩耗竭期可以检测到。这是神经肌肉接头传导阻滞的典型特点，也是静息肌肉RNS阴性时进行强直性收缩再次RNS检查可以提高敏感性的基础。

（三）对MG严重程度评价的作用

RNS是惟一客观评价MG严重程度的手段，具有良好的相关。轻症患者低频刺激递减，高频刺激正常，出现显著的强直性收缩易化和耗竭现象；重症患者低频刺激和高频刺

激均为递减反应，强直性收缩易化少见，罕见耗竭现象。这是因为，轻症患者高频刺激时生理性 Ach 释放增加，可代偿安全阈的降低，因此高频刺激反应正常，随后出现易化和耗竭现象，而重症患者，高频刺激时由于神经肌肉传导阻滞程度太严重，使生理性 Ach 释放也不能代偿，因此高频刺激递减，也很少出现易化和耗竭现象。

（四）敏感性和特异性

MG 患者 RNS 的敏感性受到多个因素影响（Engel 和 Daube，1994）：①刺激频率：采用 2～3Hz 刺激观察到的递减反应最可靠也最敏感。②部位和病情严重程度：这一现象并不能见于所有 MG 患者的所有肌肉。MG 患者在临床上表现正常的肌肉很少出现递减反应。病情轻微或只有眼外肌受累的患者除了在近端肌肉或面神经刺激时很少出现阳性反应。即使包括全身型 MG 患者在内的所有 MG 患者检查，临床上容易检查的手部肌肉也只有 65% 可获得阳性结果。因此，最好检查肢体近端肌肉，而非技术上容易检查的远端肌肉。常用面肌（眼轮匝肌）进行检查，这是因为大多数患者存在面肌无力。③检查肌肉的数目：研究发现 95% 的患者在检查两块或以上近端肌肉以及两块或以上远端肌肉时，至少在一块肌肉上可见典型的递减反应，而只检查一块肌肉的阳性率只有 50%。④肢体温度：体温降低可使 CMAP 的波幅增高。MG 患者在温度较低的环境中出现症状的明显改善。他们常常在晴天或暖和的日子发现眼睑下垂加重。因此，检查中重要的是保持温度恒定，较高温度可以提高 RNS 检查的阳性率。实际工作中被检查肌肉的温度应该至少保持在 34℃。⑤局部缺血：该检查的阳性率也可以通过将前臂加压而作出局部缺血而得到提高。⑥胆碱酯酶抑制剂：需要强调的是，检查前给予胆碱酯酶抑制剂可能降低 RNS 的阳性率，如果病情允许，应该在检查前的 18～24 小时停用，使用缓释剂的患者需要在更长时间前停止使用。

其他疾病也可见 RNS 低频递减现象。还可能出现 CMAP 递减反应并被腾喜龙试验改善，但并不常见。这样的疾病包括肌萎缩性侧索硬化、脊髓灰质炎和先天性肌强直。肌萎缩性侧索硬化患者出现波幅明显降低提示预后不良。因此 RNS 的特异性并非百分之百。

（五）LEMS 患者的表现

LEMS 患者显示特征性的突触前膜 RNS 改变：CMAP 波幅低，显著的活动后增高现象，低频刺激出现递减反应，高频刺激诱发递增反应，显著的强直性收缩易化现象而耗竭现象不明显。

95% 的 LEMS 患者肌肉静息时 CMAP 波幅低，多数小于正常的 10%。93% 的 LEMS 患者出现低频递减反应但是由于本来波幅就比较低，因此很难识别。所有患者均出现高频刺激递增现象。LEMS 患者通常增高 200%～1 000%。国内多数实验室采用超过 150% 为异常标准。一般 50Hz 的刺激，记录 1 秒钟即可记录到递增反应，少数需要刺激 10 秒钟才能发现。高频刺激有两种反应模式：最常见的是从第一个反应起逐渐增高。而另一种模式为最初呈递减形式，随后出现递增反应。这种现象表明存在更加严重的突触前抑制，需要延长刺激时间，使 Ach 释放增加后才能代偿最初的阻滞，产生递增反应。这与 MG 可造成混淆，因此需要延长高频刺激时间以鉴别。伴有肿瘤和不伴肿瘤的 LEMS 患者，RNS 的反应没有差别。

LEMS 患者的 RNS 异常与病情严重程度也存在相关性，以 CMAP 波幅降低为最佳，高频刺激时的易化现象次之。

（六）评价

RNS简便易行，给患者造成的痛苦小，亦可定量用于随访。患者因为肌无力明显或不愿意配合时亦可检查，因此比较客观。大多数全身型MG和比较严重的眼肌型MG患者在检查多块肌肉后都能够得到阳性反应，因此作为怀疑MG的患者电生理检查的首选。只有在RNS和普通肌电图均正常的情况下才考虑单纤维肌电图检查。

RNS检查的指征包括：怀疑MG而AchR抗体阴性、需要对MG作出快速客观的诊断、腾喜龙或新斯的明试验的客观指标、对MG患者定量随访和客观评价MG严重程度时。

三、单纤维肌电图（single fiber electromyography，SFEMG）

（一）SFEMG检测的指标和原理

SFEMG检测的主要指标包括颤抖（jitter）和肌纤维密度。与颤抖相关的是阻滞现象。"颤抖"指同属于一个运动单位的两个终板电位达到产生动作电位阈值所需时间的差别，在SFEMG上表现为两个肌纤维动作电位间隔的微小差值，是神经肌肉传导安全阈的非常敏感的指标。当终板电位不足以达到动作电位阈值时，该终板处就不再产生动作电位，表现为只能记录一个肌纤维的电位，称作"阻滞（blocking）"。肌肉中许多终板发生阻滞时，临床上就表现为力弱。因此SFEMG可以在RNS和临床症状均正常时根据颤抖的增加而发现神经肌肉传导的异常。"肌纤维密度"是根据精细电极收集的电位范围而计算出的反映肌纤维存在数量的指标，肌病患者因为肌纤维损伤而使肌纤维密度减少，而肌纤维密度增加提示侧枝芽生长造成的肌纤维异常群集，多为运动单位再生所致。

采用精细的电极可以检测到同属于一个运动单位的紧密相邻的两条肌纤维产生的动作电位。颤抖和阻滞的检查需要在针电极进入肌肉后固定电极，在轻度随意收缩和电刺激时检查，电刺激（通常采用2～10Hz的频率）适于患者不能合作保持恒定的收缩力量、动物试验和需要评价刺激频率对颤抖的影响时。亦可采用表面电极刺激，与针电极刺激的结果相似，且无创。肌纤维密度的检查需要稳定进针和动针，操作上与普通肌电图相似，但是需要更加熟练的技巧。

（二）MG患者的SFEMG表现和机制

MG患者随意运动和电刺激时均出现颤抖增加。当颤抖值超过80～100μs时，单纤维动作电位对中的一个电位可间歇性出现阻滞现象。随着刺激频率从0.5～20Hz的提高，诱发的单纤维动作电位数目不断增加，颤抖值逐渐减少，平均阻滞机率也轻微减低。由于AchR存在异常，无论如何增加刺激频率使突触前膜Ach的释放增加也不能使神经肌肉接头的传导继续改善。颤抖和阻滞也受到生理状况的影响，强直性收缩易化期也出现改善，而在耗竭期恶化。亦可被新斯的明或腾喜龙改善。不同肌肉的颤抖正常值不同，但是在任何一块肌肉，如果一根以上肌纤维出现阻滞或颤抖值超过55μs，均属于异常。70岁以下的正常人，指总伸肌的颤抖值比较恒定。同一肌肉中不同肌纤维甚至同一运动单位中的不同肌纤维的颤抖值不同，因此定量研究的方法是将多个肌纤维的颤抖进行平均。

研究发现MG患者的颤抖存在以下3个特点。①颤抖与肌无力程度的关系：程度越重，颤抖增加的机率越高。而在力弱程度相似时，颤抖的变异比较大，不足以仅凭颤抖推断病情。②颤抖与临床分型的关系：60%的眼外肌型MG患者指总伸肌的颤抖异常，说明其生理异常比临床所见的范围要大。③颤抖的动态变化与病情改善的关系：呈现正相关，

但是需要考虑到胆碱酯酶抑制剂的作用，必须在服药后固定的时间进行随访。

SFEMG还可以检测肌纤维密度，大约25%的MG患者有肌纤维密度轻度增加，可能与运动终板突触的可塑性有关。这是与肌病明显不同的地方。

（三）敏感性和特异性

由于检测的是单个肌纤维的动作电位而不是CMAP，因此SFEMG在存在神经肌肉接头传导障碍时的敏感性很高。眼外肌型和球部受累型MG患者面部肌肉的SFEMG改变敏感性很高。临床上有肌无力表现的患者几乎100%有SFEMG改变，即使单纯眼外肌型MG和临床上已经缓解而不表现受累的肌肉也有90%可出现颤抖增加和阻滞。MG患者亲属中无症状者亦可发现SFEMG的改变。这说明其具有极高的敏感性。研究还发现SFEMG与AchR抗体具有相近的敏感性，可以互相作为补充。

虽然服用胆碱酯酶抑制剂可以使异常颤抖减少，但是通常即使服药时颤抖也是异常的，因此没有必要停药，这在病情比较严重很难决定停药的患者比较适合。仅在少数眼外肌型MG或轻微全身型MG患者才需要停药检查，这时需要停药24小时后再检查。缺血只轻微增加SFEMG的敏感性。

由于颤抖来自终板电位波幅的变化，所以任何可造成终板电位减低的疾病均可出现颤抖的增加。这通常见于影响神经肌肉接头传导的疾病，如MG、亦可见于正在发生神经再支配或有肌纤维破坏和再生的疾病，如肌萎缩性侧索硬化和多发性肌炎。因此颤抖的异常并不是神经肌肉接头疾病的特异性诊断，必须与普通肌电图的结果一起分析。

（四）评价

SFEMG的诊断价值（卢祖能，2000）：①除外MG的诊断：首次检查SFEMG时，85%的指总伸肌的颤抖异常，如果该肌肉检查为正常，通常再检查额肌，使异常率提高到97%，如果这两块肌肉均正常，再检查眼轮匝肌，这时几乎100%均有异常。因此除了单纯眼外肌型MG患者，通常先检查指总伸肌，而眼外肌型MG患者可先检查额肌和眼轮匝肌。按照这样的顺序均未发现颤抖异常时，可以考虑除外MG的诊断。有研究发现，误诊为MG而给予胆碱酯酶抑制剂的患者，服药数年后随访仍然没有颤抖的异常。但是必须注意，其他神经肌肉疾病可造成颤抖异常，因此必须结合肌电图的其他特征先除外这些神经肌肉疾病。②与AchR抗体的比较：眼外肌型MG患者只有60%左右可检出AchR抗体，因此抗体正常时SFEMG对MG的诊断或排除有特别的价值。③在RNS异常的患者，再测定颤抖对诊断的帮助不大，因此只有临床上怀疑MG，而RNS等评价神经肌肉传导的检查和AchR抗体均正常SFEMG的价值最大。④可作为定量随访评价疗效的辅助方法。⑤可在MG患者没有肌无力症状的亲属中检查到异常，作为流行病学研究，但是需要除外先天性肌无力。必须明确，SFEMG是神经肌肉传导的电生理改变，不仅受到许多疾病和药物因素的影响，还受到技术的影响，因此只是辅助检查。

（五）LEMS患者的表现

在LEMS患者，轻微无力时即可在静息的肌肉发现高达90%的阻滞。LEMS患者的颤抖值明显增加，常与肌无力程度不相称，且频繁出现阻滞。随着刺激频率的增加，颤抖值可以明显减小，阻滞机率也明显减低。这与肌肉强直性收缩使突触前膜的Ach释放增加改善神经肌肉传导有关。而休息后，颤抖异常和阻滞明显加重，这与MG的情况截然相反。并且与MG患者相比，颤抖增加很明显时才出现阻滞。普通肌电图可见MUP波形多变，

常呈递增趋势。

四、MG患者各种实验室检查的比较

Oh等（1992）综合比较了AchR抗体、RNS和SFEMG在MG诊断中的应用，对它们的特异性和敏感性进行了比较，发现100%病例至少有一项异常，仅9%的病例需要SFEMG。AchR特异性最好，而SFEMG敏感性最高，但是RNS仍然有其特殊位置。

五、诱发电位

脑干听觉诱发电位和体感诱发电位有时能在MG患者发现异常，提示中枢神经通路受累。已经知道MG可合并中枢受累，与AchR抗体有关，因此这些异常也可能被新斯的明改善。

六、眼震电图

有学者采用眼震电图在MG患者进行诊断研究，发现可有助于诊断轻微的眼肌型MG，这时患者可能出现视物不清的现象，并且呈现波动性，是眼外肌的无力所致。眼震电图可以敏感地发现因为眼外肌无力所致的眼球震颤，结合新斯的明试验，如果好转，提示MG的可能。近年来的研究并不多，所以特异性和敏感性方面尚需进一步研究。

（李海峰）

第五节 重症肌无力的诊断

MG的诊断主要根据骨骼肌的容易疲劳无力（病态疲劳性）和在一天内症状轻重不一（每日波动性）为特点的临床表现。再加上胆碱酯酶抑制剂或重复神经刺激试验或AchR抗体检测等诊断试验阳性时可确诊无疑。

一、病态疲劳性

正常人的肌肉持续性收缩时也会出现疲劳，但是MG患者常常过早出现疲劳，称作病态疲劳性。是否疲劳不能只根据患者的主观感觉，而必须认真地作疲劳试验，通过试验结果判断有无病态疲劳性，即有无过早地出现疲劳。将疲劳的情况量化，用数字客观地反映疲劳的严重程度。

（一）眼肌的疲劳试验

当眼肌受累时患者常常表现为上睑下垂和复视等，检查时可发现眼睑下垂侧眼裂变小，复视患者可发现眼球在某一个或几个方向上活动受限。此时可分别作下列试验：

1. 让眼睑下垂的患者用力持续睁眼，向上方注视，观察开始出现眼睑下垂或眼睑下垂进一步加重所需的时间为多少秒，并测量和记录开始注视时和持续注视60秒时每一侧眼裂的大小为多少毫米。眼睑下垂出现或加重的越早和眼裂变得越小，提示提上睑肌的病态疲劳性越严重。而不要采取反复用力睁眼闭眼来诱发眼睑下垂的方法，因为此法令患者闭眼时给予了提上睑肌休息的时机，这与持续性睁眼（让提上睑肌持续性收缩）相比还是后者诱发眼睑下垂更快些。

2. 让患者用力向眼球运动受限侧方持续注视，观察开始出现复视和复视加重（实象和虚象的距离增大）所需的时间为多少秒，并测量和记录开始侧方注视时和持续侧方注视60秒时眼球内收或外展露白的毫米数。复视加重现象出现的越早和眼球侧方注视露白的毫米数越多，提示内收肌或外展肌病态疲劳程度越重。而动眼神经和展神经麻痹所引起的复视则不会因持续睁眼定向注视而使复视越来越重。

（二）面肌的疲劳试验

用力持续闭眼60秒后观察眼轮匝肌的收缩是否出现病态疲劳现象。正常人用力持续闭眼后埋睫征存在（即睫毛均可埋进去），当眼轮匝肌轻度无力时埋睫征不全（睫毛大部分露在外面），中度无力时埋睫征消失（睫毛全部露在外面），重度无力时闭目不合，有露白现象。MG患者若有面肌无力时让其持续用力闭眼60秒后可见从埋睫征不全进一步加重至埋睫征消失甚至闭目不合，提示眼轮匝肌有病态疲劳现象。

（三）颈部肌肉的疲劳试验

让患者平卧，不枕枕头，令其用力持续抬头，维持45°。正常人可持续抬头120秒。MG患者若有颈部肌肉无力，抬头试验可发现持续时间明显缩短，最严重时甚至抬头不能。观察和记录抬头持续时间的秒数，时间越短提示胸锁乳突肌病态疲劳的程度越重。

（四）四肢肌肉疲劳试验

1. 侧平举试验　令患者双上肢用力持续侧平举90°，观察能维持侧平举的持续时间为多少秒。正常人应该超过120秒。而MG患者当双上肢近端肌肉受累时侧平举时间明显缩短。持续的时间越短提示病态疲劳程度越重。当肌无力更加严重时患者侧平举不能。

2. 直腿上举试验　令患者仰卧后一条腿直腿上举，用力维持在45°，观察能维持在45°的上举时间为多少秒。正常人能超过120秒。维持的时间越短，即腿掉下来的越早，提示下肢近端肌肉病态疲劳程度越重。

3. 蹲下站立试验　令患者连续蹲下站立，不用手扶。正常人可作10次以上。MG患者则越作越无力，蹲下站立的次数明显减少。更加严重时蹲下站立不能。

总之，上述各项疲劳试验大多是采用让某些肌群持续用力收缩的方法诱发病态疲劳现象的出现。病态疲劳性是MG的特征性表现。

二、每日波动性

MG患者在尚未用糖皮质激素治疗前大多晨轻暮重；上午轻而下午重或休息后减轻而活动后加重等症状波动现象。特别是眼肌患者常诉清晨一觉醒来，两眼变得很大，接近中午时眼睑下垂明显，而傍晚最严重。正在采用激素治疗的MG患者，大多采用泼尼松早晨一次顿服或地塞米松上午静滴的方法，不少患者感到肌无力的症状上午重，而下午轻，这种反常的每日波动性的出现是由于激素诱发的一过性加重现象所致。

此外，还有少数病程长、病情较重的患者，特别是严重的眼型患者，如两眼严重眼睑下垂、两眼球完全固定或晚期重症型患者，有的问不出每日波动性现象，而是早晚一个样，这是由于AchR遭到严重破坏的缘故。无论早晚均没有足够的受体与Ach有效地结合。对这种患者详细询问早期病史仍可有每日症状波动现象的发现。

根据上述病态疲劳性和每日波动性这两项特征性临床表现，MG的临床诊断一般不难。如果在下述三项实验检查中发现有一项或一项以上阳性时即可确诊MG。

三、抗胆碱酯酶药物试验

（一）腾喜龙（tensilon）试验

将腾喜龙10mg用注射用水稀释到1ml，静脉注射2mg时若无不良反应，则将其余8mg注入，症状迅速缓解则为阳性。大多数患者可在静脉注射过程中或静脉注射后马上即可见症状显著改善。作用快为其优点，但作用短（仅5分钟左右）为其缺点。这一缺点使我们没有足够的时间来作注射后的疲劳试验；另外该药物静脉注射偶尔可致一些严重的副作用，如严重的心动过缓、心跳骤停、声门痉挛等，故现今已少用。

（二）新斯的明（neostigmine）试验

成年人一般用甲基硫酸新斯的明1～1.5mg（0.02mg/kg）肌注，注射后30分钟重新作疲劳试验，将注射后与注射前的疲劳试验结果相比，看有无显著改善，有显著改善则为阳性。为对抗新斯的明的毒蕈碱样副作用（心动过缓、腹痛、腹泻、呕吐等），可同时肌注0.5～1mg的阿托品。该药物的注射只会减轻新斯的明的副作用，而不会减弱新斯的明明显改善肌力的正作用。小儿新斯的明的剂量较小，2岁以下一般用0.2mg肌注，2岁以上每岁增加0.1mg，但最大剂量不超过1mg。肌注后30分钟作疲劳试验若无明显改善，可在肌注后40分钟重新作一次疲劳试验，个别患者药物吸收缓慢，肌注后40分钟才开始发挥作用。若此时仍无明显改善，但临床表现仍怀疑为MG时，可在第二次适当加大剂量重作疲劳试验，成年人一般可将新斯的明增加到1.5mg，体重偏大者（80公斤左右）可增至2mg，肌注，不少患者增加剂量后由阴性转为阳性。为了减少假阳性和假阴性结果的出现，除了增加剂量和反复多次试验外，还应该注意注射前和注射后的疲劳试验应该由同一位专业医师认真地作，每一项疲劳试验均应该鼓励患者用最大的力量坚持作出最大的数字，如抬头、抬腿、侧平举等，并不能要求患者每一个项目在注射后均达到正常人标准，但至少有一项或一项以上比注射前提高1倍以上，例如注射前仰卧屈颈抬头不能，而注射后可抬头40秒，注射前抬腿20秒，而注射后可抬腿40秒，等等，即可作出阳性诊断，当然若达到了正常标准则更为阳性无疑。

注射新斯的明是有副作用的，为减轻严重的副作用和意外情况的发生，除了合用阿托品外，还应该注意：新斯的明试验只作肌注，不可静脉注射，因为新斯的明可引起心跳骤停，肌注新斯的明前应该常规检查心电图，若心电图发现严重的窦性心动过缓、室性心动过速则忌用；新斯的明剂量不宜过大，尽量少用2mg的剂量，哮喘和心绞痛患者忌用。

新斯的明试验是一种阳性率最高、特异性较强的、最简单易行的诊断性试验。几乎100%的患者是依靠此项试验而确诊。这是关键性的诊断性试验。假阳性偶尔可见于Lambert～Eaton肌无力综合征患者，亦可见于因医师作疲劳试验不够认真所致，例如注射前的疲劳试验并没有鼓励患者用力坚持，而注射后的疲劳试验却反复强调让患者用最大的力量坚持最长的时间，这就容易作出假阳性的药物试验结果。

四、重复神经刺激（RNS）试验

必须在停用胆碱酯酶抑制剂6～12小时后进行，否则可出现假阴性结果。通常大多检查面神经、腋神经和尺神经的RNS，将刺激电极置于耳前、Erb点和尺侧腕部。记录电极置于眼轮匝肌、三角肌和小指展肌上。3Hz电刺激2秒，5Hz电刺激1秒。第1波与第5

波的波幅差被第1波的波幅除则可算出衰减的百分比。正常人作低频RNS试验亦可见到衰减现象，但只不过衰减5%～8%。因此，国内大多数实验室以波幅衰减超过15%为阳性标准。而国外常把>10%定为阳性。

低频RNS用于诊断MG的阳性率大多为65%～85%，也有报告高达92%。许多作者公认低频RNS衰减的阳性率在肢体近端高于远端，如赵晓丽报告RNS的阳性率腋神经为79.5%，而尺神经仅为12.8%。OhSJ通过对120例MG患者的电生理研究发现低频RNS呈阳性反应者与MG的严重程度有关，全身型MG阳性率高达85.1%，而眼型中阳性率只有17.2%。为了提高RNS的阳性率，有人提出多检测几块肌肉，除了常作的眼轮匝肌、三角肌和小指展肌外，还可加作斜方肌、肘肌和腘肌等。赵晓丽报告采用激发重复神经刺激（ARNS）可使低频衰减的阳性率明显提高，高达90.6%，而且也发现与病情严重程度有关，其中Ⅰ型的阳性率为85.7%，Ⅱ型达93.8%，而Ⅲ型高达100%。激发的方法有两种：一是用20Hz的电刺激3秒，一是用最大收缩30秒，分别于激发停止后1分钟、2分钟直至10分钟各给予3Hz的RNS一次。他们发现在3～4分钟时间段上显示最大衰减。

由于病情较轻的RNS的阳性率较低，因此当低频衰减阴性时并不能除外MG的诊断；而阳性时又并不都是MG，因本试验的特异性只在90%以上，并不是100%。例如Lambert－Eaton综合征其低频RNS的衰减也为阳性。但该综合征的高频（30Hz，50Hz）RNS出现异常增强（>150%），这与MG显然不同，可以鉴别。MG对高频RNS，虽然既可衰减，亦可增强，但绝对不会增强到如此严重的程度。

五、AchR抗体的检测

AchR抗体的检出率随检查方法的改进而提高，现在一般为85%～95%。Tmdall等发现抗体的阳性率与病型有关，Ⅰ型为50%，Ⅱ型为80%，Ⅲ型和Ⅳ型100%，Ⅴ型89%。伴有胸腺瘤的全身型阳性率更高，几乎达100%。还有少数患者血液中一直测不到抗体。因此，抗体的阳性有力支持了的诊断，但抗体阴性不能排除诊断。尽管抗体对诊断的特异性很高，达97%～99%，但此抗体阳性并不都是MG，假阳性有时也有。例如：无MG的胸腺瘤患者、胆汁性肝硬变、线粒体肌病、红斑性狼疮、多发性肌炎、骨髓移植后和用蛇毒治疗的其他患者，但他们的抗体滴度均比较低。

抗体滴度的高低与严重程度并不完全一致，有的患者滴度很高，但肌无力症状并不重，有的肌无力症状相同的患者而抗体滴度却相差很远。

综上所述，MG的诊断主要是依据具有病态疲劳性和每日波动性的特征性肌无力表现，这种肌无力表现不是只凭患者的主观感觉，而是根据认真地疲劳试验所得的数据客观证实，再加上胆碱酯酶抑制剂试验确定为阳性，MG的诊断即可成立。最后两项试验（RNS试验和AchR抗体检测）若有一项或两项均为阳性，则进一步支持MG的诊断，但若有一项和两项为阴性，也不能排除MG的诊断。即MG的诊断主要依靠病态疲劳性、每日波动性和新斯的明试验阳性这前三条。

临床病例讨论

病历摘要 女性，27岁，体重82kg，说话鼻音、声音嘶哑半年、咀嚼无力、吞咽困难和四肢无力3个月。吃饭时，头几口尚可咀嚼，也勉强可以咽下，10分钟后连馒头也

咬不动，勉强咽也咽不下去。体格检查：双眼睑无下垂，眼裂 10mm，说话鼻音，声音嘶哑，侧平举仅可持续 30 秒，仰卧屈颈抬头不能，直腿上举 45°持续 60 秒（左）和 65 秒（右），蹲下站立不能。心电图正常。给予硫酸新斯的明 1mg 肌注，半小时后重作疲劳试验无任何改善，也无任何副作用。又于 8 小时后给予硫酸新斯的明 1.5mg，硫酸阿托品 1mg 肌注，半小时后重新查疲劳试验：仍有鼻音和声嘶，侧平举可持续 40 秒，抬头仍然不能，直腿上举 70 秒（左）和 80 秒（右），蹲下站立仍不能。虽有轻微改善，但仍不能确诊为 MG。第二日上午做第 3 次药物试验，给予硫酸新斯的明 2mg 和硫酸阿托品 1mg，半小时后重作疲劳试验：可见肌无力症状明显改善，鼻音减轻，声音响亮，喝水无呛咳，侧平举达 120 秒，抬头 40 秒，直腿上举 110 秒（左）和 120 秒（右），蹲下站立可连续作 4 次，确诊为 MG（Ⅳ型）。此时患者仅出现腹痛、面肌轻微抽搐等一过性副作用。

讨论 本例虽有每日波动性和病态疲劳性等临床特点，但 1mg 的新斯的明试验后无任何改善，第 2 次用 1.5mg 的新斯的明试验后虽有部分改善，但不明显，不敢确诊。这可能与患者体重较大（82kg）有关。在心电图正常的情况下，于第 2 天又进行了第 3 次药物试验，采用新斯的明 2mg，半小时后明显改善，可确诊为 MG。对一般的 MG 患者 1mg 的新斯的明即可为阳性，但确有个别患者对 1.5mg 也无明显改善，特别是体重较大的患者。若临床上仍然怀疑为 MG，应该于第 2 天再作 1 次 2mg 的药物试验。万万不可 1mg 新斯的明试验阴性就过早排除了 MG 的诊断。

（丛志强）

第六节 重症肌无力的鉴别诊断

MG 有时可误诊为许多疾病，作了许多不必要的检查，如颅脑 CT、MRI、DSA 或肌肉活检等。既浪费了金钱，又延误了治疗，因此，作好鉴别诊断至关重要。常常需要与 MG 作好鉴别诊断的疾病有：

一、其他原因所致的眼睑下垂、眼外肌麻痹的疾病

MG 常表现为眼睑下垂、复视、眼球运动障碍等眼外肌麻痹征象，但有这些眼症状的并不都是 MG，应该认真地与下列疾病鉴别：

（一）先天性眼睑下垂

出生即表现一侧或两侧的上睑下垂，家属常诉患儿出生后好多天一直不睁眼。问不出每日波动性，也查不出病态疲劳性，新斯的明试验阴性。

（二）何纳综合征（Horner's syndrome）

因颈交感神经麻痹所致，除了表现为眼裂变小外，还伴有患侧瞳孔缩小、眼球内陷和半侧面部无汗等。此种眼睑下垂较轻，用力睁眼时仍可上举。新斯的明试验阴性。本综合征可因颈椎外伤、颈肋、颈椎结核、颈淋巴瘤、颈神经母细胞瘤、肺尖病变（肿瘤、肺炎等）、脊髓病变（上胸髓或颈髓肿瘤、脊髓灰质炎）等所致。

（三）动眼神经麻痹

除了表现为上睑下垂外，还可有动眼神经支配的其他眼外肌和和眼内肌麻痹的表现，临床上可见眼球向上、向内、向下活动受限，瞳孔散大，对光反射和调节反射消失，常有

复视，患侧眼可呈外斜视。可因脑动脉瘤、脑外伤、脑膜炎、糖尿病、脑干梗死、脑干肿瘤、白血病、多发性硬化等所致。新斯的明试验阴性。

（四）老年性睑下垂

常见于老年人，多为双侧上睑下垂，眼裂变小，严重时上睑也可遮挡瞳孔而影响视力。主要是因为老年人，上睑皮下脂肪减少，上睑松垂或提上睑肌肌腱断裂或提上睑肌变性，弹性减低所致。本症新斯的明试验阴性。

（五）Marcus - Gunn 综合征

又称下颌瞬目综合征。常见于儿童，表现为一侧眼睑下垂，但这下垂的上睑可因张口而不自主地上举，因闭口而又下垂。这是因为翼外肌与提上睑肌的神经支配互相联络而形成的异常联合运动。多为先天性发育异常，也可见于动眼神经麻痹后的再生异常。

（六）糖尿病性眼外肌麻痹

为急性起病的眼外肌麻痹，大多为动眼神经麻痹，常表现为一侧较严重的眼睑下垂，往往可大部甚至全部遮盖瞳孔，眼球向上、内、下活动受限，提起患者的上睑可见眼球呈外斜位，但瞳孔大多都不散大，即使散大也很轻微。在上睑下垂前常有前额、眶上区疼痛。此外，亦可有展神经麻痹，主要表现为复视，患侧眼球向外活动受限，甚至完全不能外展。患者血糖高，或糖耐量异常。新斯的明试验阴性，无病理征，也无每日波动性。

（七）眼睑痉挛

主要见于老年人，表现为双眼睑阵阵痉挛，痉挛时双眼紧闭，想睁也睁不开。但过一会又可以一切正常。每日可痉挛几十次或几百次，在白天也可闭眼的时间比睁眼的时间还多，检查时可见双眼的瞬目动作较多，不断地眨眼，有时又一阵阵挤眼、皱眉，但眼球活动各方向自如，新斯的明试验阴性。

（八）Meige 综合征

又称特发性眼睑痉挛 - 口下颌肌张力障碍综合征，1910 年由 Meige 首先描述。多见于中老年人，女性多见，多以眼睑痉挛为首发症状，经 1 ~ 4 年后出现口下颌肌张力障碍症状，表现为口下颌部的多动，如噘嘴、咧嘴、张口、龇牙等。

（九）Graves 眼病（Graves opthalmopathy）

又称甲状腺眼病或内分泌突眼，除眼球突出眼睑退缩、球结膜水肿外，也可有眼球运动障碍，易误诊为动眼神经或展神经麻痹，其实为眶内眼外肌炎性细胞浸润、肿胀所致，大多为双侧，常伴有甲状腺功能异常（多为甲亢，也有甲减），或者可发现甲状腺球蛋白抗体（TGA）、甲状腺微粒体抗体（TMA）明显增高等桥本氏甲状腺炎征象。眼眶 CT 可示眶内的眼外肌肿胀，眶内空隙变小等征象。新斯的明试验阴性。

（十）线粒体脑肌病

在第 I 型线粒体脑肌病患者中均有慢性进展性眼外肌麻痹（chronic progressive external opthalmoplegia），简称 CPEO 型，主要表现为双眼睑下垂，眼球各方向运动受限，亦可有肢体近端乏力。此外若还伴有视网膜色素变性、心传导阻滞、矮小、弱智等，则为 KSS 型（Kearns-Sayre syndrome）。线粒体脑肌病患者血乳酸浓度增高，肌肉活检电镜发现线粒体形态异常，数目增多。组织化学染色可见有明显的破碎红纤维（RRF）。CPK 正常但亦可增高，新斯的明试验阴性。

（十一）Fisher 综合征

此为格林－巴利综合征的一种特殊类型，主要表现为：急性起病的双侧眼外肌麻痹，双侧小脑性共济失调和四肢腱反射减弱或消失这三大主征。新斯的明试验阴性。

（十二）Tolosa－Hunt 综合征

又称为痛性眼肌麻痹综合征，为海绵窦段的炎性肉芽肿所致，开始表现为眶上和眶内顽固性疼痛，数日后出现眼肌麻痹，数日或数周后可自行缓解，常可复发。本综合征不仅可有动眼神经、滑车神经和展神经的麻痹，还可有三叉神经第 1 支的损害。

（十三）内侧纵束综合征

患者向侧方注视时其内收眼内收受限，而外展眼出现单眼眼球震颤，水平性，快相向外。此综合征又称作核间性眼肌麻痹。若伴有辐辏麻痹者为前部型（病变相当于中脑动眼神经核水平），不伴辐辏麻痹者为后部型（病变相当于脑桥展神经核水平）。一侧性多见于脑干血管病、脑干肿瘤等，两侧性多见于多发性硬化。

（十四）一个半综合征

表现为一只眼各方向均不能运动而完全固定于中线，另一只眼只能外展，但外展时此眼出现水平性眼球震颤，快相向外。这是由于向一个方向的侧视麻痹伴向另一方向的核间性眼肌麻痹所致，示一侧的脑桥背盖受损，即损及展旁核（旁正中网状结构）、展神经核及内侧纵束。眼球固定侧为病灶侧。可因多发性硬化、脑干梗死、脑桥胶质瘤、脑干出血、基底动脉瘤所致。本综合征新斯的明试验阴性。

（十五）共同性斜视

双眼视时有眼球运动障碍，但无复视，而遮住一眼，分别用单眼视时，眼球各方向运动自如。这提示为中枢性损害所致，多见于先天性发育异常，常有一定的家族史。新斯的明试验阴性。

（十六）伴有对侧偏瘫的眼肌麻痹

一侧眼肌麻痹伴有对侧偏瘫大多系脑干病变。一侧动眼神经麻痹加对侧偏瘫为中脑病变；一侧展神经麻痹加对侧偏瘫为脑桥病变。眼肌麻痹侧为病灶侧。常因脑干血管病和脑干肿瘤所致。在小儿脑干肿瘤中有 1/3 以展神经麻痹为首发症状，以后才逐渐出现双侧偏瘫或其他脑神经损害。

（十七）眼肌型肌营养不良

多为两侧慢性进展性眼睑下垂，任何年龄均可发病，患儿常以头后仰或举额来代偿提上睑肌的无力，瞳孔正常，亦可累及眼外肌或面肌、颈肌等。心肌酶谱增高，新斯的明试验阴性。肌肉活检可确诊。

（十八）多发性肌炎或皮肌炎

有时亦可出现双侧眼睑下垂，常伴有其他眼外肌无力以及面肌、咽喉肌、颈肌和四肢近端肌无力等，多呈急性或亚急性起病，常有肌痛和肌肉压痛，心肌酶谱增高，新斯的明试验阴性，肌电图呈肌源性损害，重复神经刺激试验阴性，肌肉活检可见炎性细胞浸润、灶状坏死等可以确诊。

（十九）韦尔尼克脑病

韦尔尼克脑病（Wernicke Encephalopathy，简称 WE）是一组由维生素 B_1 缺乏所致的以精神和意识障碍、眼球运动障碍和共济失调三联征为主要临床表现的神经系统营养缺乏性疾病。1881 年由 Wernicke 首先报道，故名。由于有眼肌麻痹，患者常有复视、斜视，以

外展受限最为突出，眼内肌受累较少见。除眼肌麻痹处，还可有淡漠、躁动、妄想以及近记忆力减退、定向力障碍和虚构等 Korsakoff 综合征的表现，还可有蹒跚步态，作 Romberg 氏试验发现站立不稳，睁闭眼一样等躯干性小脑性共济失调表现。该综合征的主要病因是慢性酒精中毒，营养不良等所致。

二、表现四肢无力的其他神经肌病

（一）Lambert-Eaton（LEMS）肌无力综合征

又称肌无力综合征、类重症肌无力，为一组自身免疫性疾病，其自身抗体的靶细胞为突触前的钙离子通道和 Ach 囊泡释放区。主要见于男性，男女比例为9:1，多见于50岁左右的老年人，以双下肢近端无力明显，很少侵犯眼外肌，常伴有小细胞肺癌或其他部位恶性肿瘤，高频重复神经刺激可见 CMAP 的波幅递增200%以上，而低频 RNS 可见 CMAP 的波幅递减15%以上。在60%以上的 LEMS 血清中可查到患者的抗电压门控的钙通道抗体。但新斯的明试验改善不明显，可伴有口干和阳痿等自主神经症状，还可伴有其他自身免疫性疾病，如甲状腺疾病、类风湿性关节炎、恶性贫血、干燥综合征、MG 等。

（二）多发性肌炎或皮肌炎

也常表现为四肢近端肌肉或颈肌无力，常伴有肌肉疼痛或肌肉压痛，若为皮肌炎还可有双侧眶周红斑、肌电图示肌源性损害，心肌酶谱增高，新斯的明试验阴性，也无每日波动性，肌肉活检可见淋巴细胞浸润或坏死等炎性改变。

（三）格林-巴利综合征

为急性起病的四肢对称性无力，常伴咽喉肌麻痹和面肌无力，与急性暴发型 MG 相似，但前者很少侵犯眼外肌，新斯的明试验阴性，肌电图呈神经源性损害，运动传导速度降低、腱反射减弱或消失，可有四肢远端的末梢型感觉减退，CSF 可呈蛋白细胞分离现象。

（四）进行性肌营养不良

为缓慢起病的进行性加重的四肢近端萎缩无力，多见于小儿、男性，走路呈鸭步步态，有翼状肩胛或腓肠肌假性肥大等，肌电图呈肌源性损害，心肌酶谱明显增高，肌活检可见肌细胞大小不匀，萎缩，增大，横纹消失，细胞间质内大量脂肪和结缔组织增生。

（五）运动神经元病

需要与全身型 MG 鉴别的运动神经元疾病有进行性脊肌萎缩症和肌萎缩性侧索硬化症两种。均以成年男性多见。前者为缓慢起病的肢体远端肌肉萎缩无力为特征，可一侧，也可发展为两侧，可呈鹰爪手，可见肌束震颤，无感觉障碍，腱反射减弱或消失，心肌酶谱正常，肌电图呈神经源性损害；肌萎缩性侧索硬化症除了具有脊肌萎缩症的肌萎缩表现外，还常有腱反射亢进，病理征阳性等特点。晚期也可出现延髓性麻痹症状。

（六）周期性瘫痪

周期性瘫痪是以反复发作的四肢近端肌肉弛缓性瘫痪为特征的肌病，常伴有血钾改变，我国以低钾型为最多，青壮年多见，男多于女，下肢重于上肢，可伴肢体酸痛，数小时达高峰，腱反射减弱或消失，血钾降低（<3.5mmol/l），心电图呈低钾改变（P-R 间期延长，QRS 增宽，ST 降低，T 低平，出现 U 波）。1~2天可缓解，常有反复发作史，新斯的明试验阴性。有的伴有甲状腺机能亢进。

（七）线粒体肌病

线粒体肌病是指因线粒体在代谢过程中缺少某些酶而不能产生足够的 ATP 而导致的肌病，常表现为四肢近端肌肉疲劳，无力，也可有颈肌无力，活动后加重，休息后减轻，有的可伴有肌痛或肌肉压痛，肌电图呈肌源性损害，心肌酶谱也可增高，血乳酸增高，新斯的明试验阴性，肌肉活检用改良的 Gomori 三色染色可见明显的破碎红纤维（RRF），电镜可见肌丝间有大量的线粒体堆积，形态异常。

（八）脂质沉积性肌病

脂质沉积性肌病（lipid storage myopathy，LSM）是先天性脂代谢障碍使脂质沉积在肌纤维中而引起的一组肌病。多见于青少年，男女均可，常表现为逐渐进展的肌无力，以下肢为主，也可波及到颈肌、面肌、咀嚼肌、面舌肌、咽喉肌和躯干肌。活动后加重，可伴肌肉疼痛，肌电图呈肌源性损害，心肌酶谱也可增高，血沉可增快，甘油三酯可增高，新斯的明试验阴性，肌活检 HE 染色可见Ⅰ型纤维内大量空泡，油红 O 染色可见肌内脂质沉积，有大量脂滴，未见 RRF。属常染色体隐性遗传，多为散发，也可有家族性。

（九）糖尿病性肌萎缩症

糖尿病性肌萎缩症（diabetic amyotrophy）是 Garland 于 1995 年正式命名的。又称为近端糖尿病神经病（proximal diabetic neuropathy）或痛性近端糖尿病神经病。常见于 50 岁以上的老年Ⅱ型糖尿病患者，主要表现为下肢近端无力、萎缩、疼痛，但无客观感觉减退。多为亚急性起病，也可隐袭或急性起病，一侧开始，可累及双侧，大多不对称，膝反射减弱或消失，肌电图呈神经源性损害。

（十）甲亢性肌病

甲亢性肌病又称慢性甲状腺机能亢进性肌病（CTM），由 Bathurst 于 1895 年首先提出。绝大多数患者的肌肉症状与甲亢症状同时或在其后出现，只有 5% 的患者肌病症状先于甲亢症状。CTM 起病隐袭，缓慢进展，四肢对称性无力和萎缩，尤以骨盆带的近端肌肉最为明显，远端较轻。41.7% 的 CTM 伴肌束震颤，5% 可有肌肉疼痛，但无感觉障碍。肌电图表现为以运动单位时限缩短为主的非特异性肌源性损害。肌活检仅有轻微的肌纤维萎缩、变异等。当甲亢得到控制后，肌无力和肌萎缩均可恢复。CTM 是有明显的可逆性，一般预后良好。

三、表现为延髓性麻痹的其他疾病

延髓性麻痹指的是由延髓所发出的各条后组脑神经的麻痹，临床也表现为说话鼻音、声音嘶哑、喝水打呛、吞咽困难或伸舌受限、构音障碍等症状，因此，也必须与 MG 鉴别。

（一）肌萎缩侧索硬化症

肌萎缩侧索硬化症的晚期，偶尔在早期，可出现延髓性麻痹症状。患者说话鼻音、语音含糊、伸舌受限、有舌肌萎缩，常可见舌肌的肌束震颤，而咽反射存在，双侧 Hoffmann 氏征阳性，双手肌萎缩，肌电图呈神经源性损害，无感觉障碍。

（二）假性延髓性麻痹

是由于两侧的皮质脑干束损害所致。最常见于多次中风的后遗症，也表现为构音不清，喝水打呛，吞咽困难等。但咽反射存在，下颌反射亢进，无舌肌萎缩，并可出现强

哭、强笑等。

（三）小脑后下动脉血栓形成

小脑后下动脉供应延髓背外侧的血流，此动脉血栓出现的症状又称为延髓背外侧综合征，急性起病，严重眩晕，继而出现吞咽困难，声音嘶哑，患侧咽反射消失，患侧面部和对侧半身痛温觉减退而触觉存在（交叉性分离感觉障碍），还可有患侧的小脑性共济失调及 Horner 氏征等。

此外，多发性硬化、脑干肿瘤等也可出现延髓性麻痹症状，但这些患者大多可查到定位的神经体征，不难鉴别。

总之，临床上可出现与 MG 相似的症状的疾病很多，首先必须认真、仔细地查体，对于查不到神经系统定位体征的患者，不要忘记先作新斯的明试验和肌电图的重复神经刺激检查以及 AchR 抗体的测定，尽快把 MG 筛选出来，而不要急于先作那些不必要的昂贵的神经放射检查；而对于那些查到了定位体征的患者，例如查到了病理反射阳性，感觉障碍、共济失调、腱反射异常等则不必先作新斯的明试验，而应根据需要进一步作神经放射学和其他试验室检查，以便把貌似 MG 的其他疾病鉴别出来，可见认真的神经系统检查是至关重要的。

临床病例讨论

病历摘要　男，62 岁。双下肢无力 4 个月，常感上楼困难，但无咽喉肌麻痹症状，也无眼睑下垂。曾在当地医院肌注射过新斯的明 1mg 后患者稍微有力，但注射前后均未作疲劳试验，仅根据患者注射后的主观感觉诊断为 MG，给予溴吡斯的明 60mg，tid，无明显改善而来我院求治。入院检查：脑神经无异常，仰卧屈颈抬头 45°可持续 120 秒，直腿抬高 45°持续时间：左 45 秒，右 50 秒，蹲下站立不能，双上肢侧平举均可 > 120 秒。患者 EKG 正常，给予新斯的明 1.5mg，阿托品 1mg，肌注后半小时后重作疲劳试验：仰卧直腿抬高试验：左 50 秒，右 60 秒，蹲下站立仍不能，尽管直腿抬高试验稍有改善，但不显著，故又于次日作重复神经刺激试验发现：低频刺激衰减阳性，3Hz 衰减 17%，5Hz 衰减 22%；而高频刺激增强也阳性，20Hz 增强 200%，30Hz 增强 350%，故诊断为 Lambert - Eaton 肌无力综合征。当时作胸部 CT、腹部彩超以及同位素骨扫描等均未发现癌症。但 1 年半后胸部 CT 发现双侧肺上叶多发性癌症。

讨论　本例说明 MG 诊断不能依靠注射新斯的明后的主观感觉，而必须要看到注射前后疲劳试验的客观的明显改善。另外，RNS 低频衰减阳性并不都是 MG，而 LEMS 的低频衰减也为阳性。因此，不能一见到低频衰减阳性就过早地诊断为 MG，还必须进一步作高频增强试验，若高频增强也为阳性，则可诊断为 LEMS。本综合征合并癌症的很多，占 50% ~ 87%，但癌症的诊断早于 LEMS 者很少，仅 4%。二者同时诊断的占 25%，大多是先诊断 LEMS 而后发现癌症，本例患者就是这样。

（丛志强）

第七节　重症肌无力的治疗

现今认为 MG 是随意肌的突触后膜 AchR 的自身免疫性肌病。由于血液中 AchR 抗体对

受体的占领、封闭使它不能与 Ach 有效结合；抗体和受体的复合物在补体 C_3 的参与下可溶解受体；杀伤 T 细胞及淋巴因子可破坏受体；辅助性 T 细胞可促进 B 细胞合成 AchR 抗体，这种抗体的大部分在胸腺内合成，T 淋巴细胞在胸腺内致敏，可引起 MG 的自身免疫反应的始动抗原（即肌样细胞）也存在于胸腺。因此，现今治疗的目标基本是针对抗体、淋巴细胞和胸腺组织。

一、胆碱酯酶抑制剂

这是一种能与 AchR 抗体竞争受体的药物。该药通过抑制胆碱酯酶使 AchR 的浓度增加，使 MG 的症状一过性改善。MG 是自身免疫疾病，虽然该药只能暂时改善症状而不能抑制免疫，治标而不能治本，但对有四肢无力、生活不能自理、不能吞咽和呼吸困难的患者仍有重要的治疗价值。它可暂时改善症状，勉强维持生命，争取进一步进行免疫治疗的时间。该类药物目前常用的有溴吡斯的明，每片 60mg，可维持 4～6 小时，应该在饭前 30～40 分钟服用，为避免清晨危象的发生，夜间应该再服一次，对吞咽极度困难而无法口服者可暂时给予硫酸新斯的明 1mg 肌注，1～2 小时后当该药作用尚未消失时继以溴吡斯的明口服。效果不佳时可逐渐增加剂量，但剂量不宜过大，以免引起严重的腹痛、腹泻、恶心、呕吐、流涎、和肌肉抽搐等副作用。甚至还可引起胆碱能危象。用免疫治疗当肌无力症状改善后溴吡斯的明的剂量应该逐渐减少，甚至停用。眼型患者不必使用该药，更不应该长期服用。近年来发现改类药物若长期大剂量应用会促进 AchR 的破坏，使肌无力症状越来越重。

溴吡斯的明的剂量和间隔时间要因人而异，不可千篇一律，一个人的间隔时间和每次剂量要根据肌无力症状的轻重而适当调整，不可一成不变。由于激素大多在早晨应用，而使不少患者上午重下午轻，故早上的剂量应该稍微大一些，下午稍微小一些。有的患者坚持不到 6 小时则应改为 5 小时甚至 4 小时 1 次。经免疫治疗使肌无力症状明显改善后，溴吡斯的明则可逐渐减量或停用。

二、肾上腺皮质激素

用肾上腺皮质激素（以下简称激素）治疗本病已长达半个多世纪，现今是世界各国公认有效的常规疗法。我院自 1977 年以来已用激素疗法成功治疗了 2 800 余例肌无力患者，有效率达 98%。病程越短，疗效越好。对同意手术的患者术前应该先用激素疗法使症状明显改善，达到最佳状态再做手术，而且术后应用小剂量激素疗法治疗 1～2 年，这样可避免或减少术后危象的发生，早期达到完全缓解。激素疗法主要有：

（一）渐减法

又称下楼法。即大剂量冲击渐减小剂量维持。①大剂量冲击：大多采用地塞米松每天 5～10mg 静滴，或用强的松 30～40mg 每天早晨一次顿服（因为上午 8 时 T 淋巴细胞表面上的激素受体的位点数目最多），一直用到临床症状获得恒定的改善。不同患者对激素的反应不同，冲击期短可数周，长可数月，不可千篇一律。反应性不同与患者的淋巴细胞表面激素受体位点多少的不同有关。近年来采用特大剂量甲基强的松龙（每天 1 000mg）静滴，短程冲击（3～5 天）可获良好效果。②逐渐减量：症状恒定改善 4～5 天后即可渐减。可每 1～2 月减强的松 5mg，一般经过 3～6 个月可减至维持量。减量速度也要因人而

异，改善快者可减量稍快些。在减量过程中症状还可进一步改善，甚至会完全消失。③小剂量维持：所谓维持量指的是足以维持症状完全缓解或最大改善的最小剂量。我们对成人多采用强的松每天 10～20mg，小儿多采用强的松每天 5～10mg，若维持治疗一年左右仍无复发可试停药观察。我们发现停药 1～16 年不复发者，在小儿眼型患者中高达 65%。

（二）渐增法

又称上下楼法。即小剂量开始→渐增→大剂量冲击→渐减→小剂量维持。可从强的松每天 15～20mg 开始，若无明显加重，每 2～3 天增加 5mg，一直增加到每天 50～60mg，或增加到地塞米松 10mg。待症状恒定改善 4～5 天后渐减，减量速度和维持剂量及时间同前。

一开始就用大剂量的下楼法出现疗效较快，但是早期出现一过性加重者较多只适于病情较轻的Ⅰ型和ⅡA 型患者，而不要用于病情较重的ⅡB、Ⅲ和Ⅳ型患者。因为大剂量激素对重型患者可能会促进危象的发生。开始用小剂量的上楼法尽管出现疗效较慢，但是一过性加重者较少，适于ⅡB、Ⅲ和Ⅳ型重症患者。一过性加重的出现是由于大剂量激素可抑制乙酰胆碱的释放，可用下列措施减轻加重现象：①酌情增加溴吡斯的明的剂量和次数；②补充钾剂和钙剂，钾离子能改善膜电位，钙离子能促进乙酰胆碱的释放。此外，还应该注意上消化道出血、类固醇糖尿病、类固醇精神病、类固醇肌病和股骨头缺血性坏死等严重副作用的防治。

三、化学免疫抑制剂

（一）环磷酰胺

环磷酰胺能破坏细胞内 DNA，抑制 RNA 的合成，而抑制免疫活性细胞的分化、增殖，对体液和细胞免疫均有作用，特别对 B 细胞尤著。记忆细胞通常不被破坏，能保持记忆应答反应，但最近报告若长期大剂量应用对记忆细胞也有抑制作用。1 000mg 静滴，每 5 日 1 次（大剂量间歇）；或 100mg/d，长时间服用。小儿每日 3～5mg/kg（不超过 100mg/d），分 2 次服用，症状改善后用每日 2mg/kg（不超过 50mg/d）维持。当白细胞计数 $<4\times10^9/L$ 则减量，$<3\times10^9/L$ 则停药；血小板计数 $<100\times10^9/L$ 则减量，$<60\times10^9/L$ 则停药。现认为大剂量间歇冲击疗法主要抑制体液免疫，小剂量长期疗法主要抑制细胞免疫。冲击疗法的副作用较少。Perez 发现总量越大，疗程越长，其疗效越好，总量达 10g 以上，90%有效，达 30g 或 30g 以上，100%有效。疗程达 33 个月可使 100%患者症状完全消失，达到稳定的缓解，此时不仅抑制 Th 细胞和 B 细胞，而且记忆细胞也受到抑制。适于：①肾上腺皮质激素疗法不能耐受者；②肾上腺皮质激素疗法无效或疗效缓慢者；③胸腺切除术疗效不佳者；④肾上腺皮质激素减量即复发者；⑤MG 伴有胸腺瘤者。本药可引起白细胞数降低、血小板减少、脱发、出血性膀胱炎、恶心、呕吐、肝功异常，月经失调和骨痛等副作用，应该注意及早发现，及早防治。一旦发现持续性血尿或肝功不良应该暂停环磷酰胺。

（二）硫唑嘌呤

硫唑嘌呤通过抑制 DNA 和 RNA 合成，主要抑制 T 细胞的功能，对 B 细胞功能也有较弱的抑制作用。硫唑嘌呤每日 1～3 mg/kg 口服，连用 1～10 年，61%有效，出现疗效的时间在开始治疗后 4～26 周。一般成人 150～200 mg/d，长期应用。当剂量 > 150 mg/d 时无

复发，100 mg/d 时有复发，而 50 mg/d 则多复发。Mertens 等治疗 78 例长达 11 年，31 例完全缓解（40%），40 例显著改善，总有效率达 92%。本药适于肾上腺皮质激素无效或不能耐受，不愿作胸腺切除术或切除无效的患者。本药能使血小板计数减低（白细胞 2.5×10^9/L 减量，2×10^9/L 则停药）、脱发，但对生殖腺无抑制作用。

（三）环孢菌素

环孢菌素能干扰克隆的发展和影响淋巴细胞亚群的功能，对体液免疫和细胞免疫均有抑制作用，主要影响细胞免疫。能抑制辅助性 T 细胞的功能，而允许抑制性 T 细胞的激活和表达。临床和实验室资料均提示环孢菌素每日 6mg/kg 口服，以后根据药物的血浆浓度（维持在 400～600μg/L）和肾功能情况（肌酐 176μmol/L）调节药物剂量。疗程 12 个月。在用环孢菌素开始治疗后 2 周即可见改善，获得最大改善的平均时间为 3.6 个月（范围在 1～6 个月）。环孢菌素的最大剂量平均为每日 6.5 mg/kg（范围在 6～8 mg/kg），最小剂量平均为每日 3.8 mg/kg（范围每日 2～6 mg/kg）。在治疗结束时，不仅肌力获得明显改善，而且抗体效价也大多降低。个别患者可发生肾中毒（血清肌酐 211.2～229μmol/L），但剂量减小后未再加重，停药后恢复正常。此外，还可发生恶心、一过性感觉异常、心悸等。引起肾中毒的危险因素有：①60 岁以上；②高血压病史；③血清肌酐达 88～149.6μmol/L。

（四）VEP 疗法

VEP 疗法即长春新碱、环磷酰胺、强的松联合（Vincristine Endoxan Prdnisolone，VEP）疗法，最近日本报告对 5 例伴多发性胸腺瘤的 MG 患者采用 VEP 疗法。患者年龄 39～57 岁，病程 4～167 个月，疗程 5～16 周，4 例有效。利用该疗法的抗肿瘤作用和免疫抑制作用，对那些伴胸腺肿瘤而不适于手术治疗的 MG 患者不妨一试。

四、胸腺切除术

该手术可除去肌无力患者产生自身免疫反应的始动抗原，减少具有免疫活性的 T 淋巴细胞的生成，降低 AchR 抗体的合成，现今认为是治疗 MG 最根本的方法。小儿眼型对激素反应良好，一般可不手术，成人眼型手术效果不如全身型。手术方法现今多采用经胸骨纵切的广泛胸腺切除术，把胸腺及周围的淋巴组织彻底清除干净。手术疗效达 70%～90%，随着术后时间的延长其缓解率逐年增高，3 年达 65%，6 年达 80%，若于术前后并用激素疗法，术后 3 年的缓解率达 100%，女性优于男性，病情越轻，病程越短手术效果越好。对伴胸腺瘤的 MG 以往许多文献均强调尽早手术切除，但近年来发现手术切除胸腺瘤的缺点有许多：①术后抗体增多、病情恶化者屡见不鲜，恶化期长达 3 年之久。②术后发生危象的增多，高达 33%～52%。③术中死亡也时有发生，国外报道手术死亡率为 4.9%。④术后远期效果并不理想。10 年生存率仅为 20%～48%。因此，近年来对伴胸腺瘤的肌无力患者，特别是尚处于Ⅰ期和Ⅱ期的良性胸腺瘤患者应尽可能久地采用非手术的保守疗法。而对伴有浸润型（Ⅲ、Ⅳ期）胸腺瘤的肌无力患者应手术治疗，术前用免疫抑制疗法把肌无力的病情治疗到最佳状态再做手术，术后继续给予类固醇疗法，化学疗法和放射疗法等，这样会使术后危象明显减少，死亡率降低。丛志强等曾报告用这种胸腺切除术、激素、化疗、放射等联合疗法治疗 52 例伴胸腺瘤的 MG 患者，术后经 11～20 年的长期随访，远期有效率为 88.5%，病死率为 11.5%。在 46 例远期存活者中 8 例获得完全缓

解（15.4%），29例获得药物缓解（55.8%），9例明显改善（17.3%）。5年存活率86.4%，10年存活率33.3%。提示这种联合疗法远期疗效良好，该法对降低术后病死率和提高缓解率有重要作用。作为胸外科医生不应只管开刀，而应在术后与神经内科医生紧密配合，这样才能提高有效率，降低死亡率。另外，最近我们研究发现只用非手术的综合性免疫抑制疗法（激素、放疗、化疗）治疗84例伴胸腺瘤的MG患者，经1～21年的长期随访，远期有效率为86.9%，病死率13.1%。在存活的73例中完全缓解31例（36.9%），药物缓解37例（44%），明显改善5例（6%）。5年存活率76.47%，10年存活率54.5%。由此可见，非手术的免疫抑制联合疗法从远期存活率和存活质量来看并不亚于手术疗法，这是一个新的发现（丛志强等，1999）。

五、胸 腺 放 疗

胸腺对放射线的敏感性较高。胸腺放疗可抑制胸腺的免疫功能，使血中T细胞和B细胞降低，AchR抗体减少，使胸腺萎缩，近年来有人报道放射疗法能杀伤记忆细胞，消除记忆应答反应。采用的方法是钴60或直线加速器胸腺放疗，每日200分戈瑞（cGy），总量5000cGy。有效率达89.4%，开始改善的时间较晚，大多数在放疗后1～4年。对伴胸腺瘤者作放射治疗同样有效。丛志强等用激素与胸腺放疗的20例伴胸腺瘤的肌无力患者，经2～16年的长期随访，10年存活率达77%，10年内死亡率为23%，与国外报道的手术疗法的10年病死率22%相比无明显差异。为避免放射性肺炎的发生，对60岁以上的老年患者总量尽可能不超过5200cGy，在放疗的同时不要并用化疗。

六、血 浆 置 换

可清除血浆中的AchR抗体、补体及免疫复合物等。取全血，分离出血浆，除掉，再将血细胞和置换液一起输回，每小时可交换1 000ml，每次可交换2 000ml左右。隔天换一次，3～4次为一疗程，有效率达94%，多在开始治疗后1～2周改善，可好转数周至数月。交换后抗体下降，以后又上升，症状也逐渐复发。血浆置换适用于危象的抢救，不适于常规治疗。这不仅因为它费用昂贵，而且疗效短暂，副作用较大。日本196个单位1 005例进行血浆置换的患者中出现恶寒及发热106例（10.3%）、低血压112例（10.9%）、低蛋白血症89例（8.6%）、低巨球蛋白血症65例（6.3%）、荨麻疹等过敏反应70例（6.8%）、恶心或呕吐37例（3.6%）、溶血及非A非B型肝炎各28例（2.7%）、血小板减少27例（2.6%）。其中严重副反应29例（2.9%），死亡3例（0.3%）。欧美也报告在1 033例进行血浆置换的患者中并发严重并发症33例（3.2%），死亡7例（0.68%）。33例肺部（如肺栓塞）和心血管意外（如心肌梗塞，心力衰竭等）并发症最多，分别为16例和12例。尽管这些严重的并发症不太多，仅3%左右，因严重并发症致死者更为少见，仅为3‰～6.8‰，但在血浆交换前必须把这些可能发生的致死性意外如实告诉患者家属，同意后方可进行。若能开展免疫吸附疗法，既采用有亲和性的吸附材料将肌无力患者血中的抗体等致病物质特异性的清除后再自血回输，这无疑是一种安全，有效和廉价的免疫疗法，对肌无力的治疗有良好的发展前景。

七、换血疗法

最近发现向MG患者的血浆中添加健康人T细胞可抑制AchR抗体的产生，说明健康人血中的Ts细胞具有良好的抑制免疫反应的功能，而肌无力患者的Ts细胞功能低下。有人将健康人T细胞培养液的上清液加入肌无力患者血中也有抑制免疫的作用，说明这种上清液中有一种抑制因子存在，由此可见给肌无力患者输入健康人的新鲜血液或血浆是大有好处的，因为它们具有抑制产生AchR抗体的作用。每次可输入新鲜血300～400ml，每周2次。为避免血细胞过多，输血前可采用等量放血的方法。若能将患有致病作用的血浆及白细胞除掉而将红细胞回输，改换全血疗法为换白细胞及血浆疗法其效果可能更好。

八、丙种球蛋白疗法

静注丙种球蛋白（国产称蓉生静丙）可在AchR的位点上取代AchR抗体而保护AchR免遭抗体的损害，大剂量免疫球蛋白的静脉输入还可抑制AchR抗体的合成，因而使肌无力症状迅速改善，文献报道开始改善的时间在治疗后3.6±2.7天，而8.6±4.6天可获得最大改善，持续改善时间达52±37天。常用剂量0.2～0.4g/kg/d，静注，每天1次，5天为一疗程。本法疗效肯定，且迅速出现效果，适合于危象的抢救，但缺点是费用昂贵，除可发生红斑、荨麻疹、心动过速、高黏血症、寒战、发热及休克等副作用外，最近文献报道还可发生一些少而严重的副作用，如脑栓塞、无菌性脑膜炎、急性肾功能衰竭、肺栓塞、急性脊髓症状、急性心肌梗死及心脏骤停、视网膜坏死和癫痫发作等。虽然这些副作用的发生率较低，仅为一些个案报道，但对高龄、高黏血症及原有心脑血管病的患者应慎用为宜。

九、禁忌药物

在临床实践中发现许多药物都能引起MG症状加重，甚至恶化而引起危象。此类药物有：

（一）抗生素类

链霉素、卡那霉素、庆大霉素、新霉素、四环素、洁霉素、氟哌酸、环丙氟哌酸、氨苄青霉素、妥布霉素、多黏菌素B和多黏菌素E等。而至今尚未发现能加重MG的抗生素有：青霉素、氯霉素、红霉素、竹桃霉素、螺旋霉素、万古霉素、头孢类抗生素（如先锋霉素等）。

（二）心血管药物

利多卡因、奎尼丁、普鲁卡因酰胺、心得安、心得平、美多心安、氨酰心安、异搏停、咪噻芬、缓脉灵等。

（三）抗癫痫药物

苯妥英钠、乙琥胺、三甲双酮等。

（四）抗精神病药物

碳酸锂、苯乙肼、氯丙嗪、氯硝安定、安定（特别是注射剂）。

（五）麻醉药

吗啡、氯仿、箭毒、乙醚。若因手术必须麻醉时可选用氟烷、氧化亚氮、环丙烷、琥

珀胆碱等。

（六）其他药物

青霉胺、氯奎、奎宁、氯化胆碱和肉碱等。

只要病情允许，就应尽量避免使用能使 MG 加重的药物。

总之，MG 是一种可治之症，又是难治之症，但只要尽早诊断，恰当处理，绝大多数患者是可以改善的，而且至少有半数以上的患者经过规范系统治疗后可以达到症状消失，生活自理，坚持正常工作或学习，完全缓解或药物缓解，而且可作到多年不复发。

临床病例讨论

病历摘要　女，3 岁，眼睑下垂 1 年。患儿 1 年前先左睑下垂，1 月后又右睑加重。体格检查：双眼睑下垂，眼裂 4mm，双眼球固定，闭目不紧，埋睫症消失。给予新斯的明 0.3mg，肌注，半小时后双眼裂 7mm，双眼球会动，但双眼内收和外展稍受限，露白 2～3mm，埋睫征不全。诊断为眼型 MG。给予地塞米松 5mg，静滴 15 天，第 4 天开始改善，右眼裂变大约 7mm，第 15 天后改为强的松 20mg/d，晨服用 1 次。1 个月后双眼裂均变大，双眼裂 8mm，强的松减至 15mg/d，口服，开始治疗第 3 个月时获最大改善，双眼球各方自如，强的松减至 10mg/d。在开始治疗第 5 个月时家属认为患儿已痊愈而自动停药。仅完全缓解 4 个月又复发。左眼睑下垂，眼裂左 4mm，右 8mm，又给予强的松 25mg/d，口服，半个月后双眼裂等大，均为 8mm，又将强的松减至 20mg/d，1 个月后又减至 15mg/d，2 个月后减至 10mg/d，3 个月后减至 5mg/d，令患儿维持治疗至半年。即动员家属在患儿第 2 次复发后至少坚持 1 年以上的治疗，但遗憾的是家属又认为患儿痊愈，只坚持了 8 个月的疗程，又第 2 次自动停药。这次患儿完全缓解 1 年后又第 2 次复发，出现双眼睑下垂，眼裂右 5mm，左 4mm，双眼外展露白 2mm，有复视。此时患儿 5 岁半，再次给予强的松 25mg/d，口服，1 个月后双眼裂等大，8mm，双眼外展露白 1mm，强的松减至 20mg/d，1 个月后眼球各方活动自如，无复视，强的松减至 15mg/d，2～3 个月减至 5mg/d，本次复发后完全严格地执行医嘱，定期复查，缓慢减量，坚持用强的松 5mg/d 为维持量，本次复发后总疗程达到 24 个月，而且坚持了 30 次的环磷酰胺冲击疗法（每次 400mg，静滴，每周 1 次，10 次后每半月 1 次，20 次后每月 1 次）。本次正规治疗后获长期完全缓解，至今已完全停药 13 年，未复发，患儿发育正常，1999 年考入某医学院。

讨论　本例患儿对糖皮质激素治疗是有效的，先后两次复发均因疗程不足所致，第 1 次疗效 4 个月，第 2 次仅治疗 8 个月。要想获长期缓解，至少要坚持治疗 1～2 年。而自动停药疗程不足是复发的主要原因。复发了，即使是多次复发，也不能说明患者的激素需终生服用，不能说明该患者就不能获得长期缓解，应坚持缓慢减量和用足够长的维持量，还可并用较长时间的小剂量糖皮质激素和较长时间的环磷酰胺间断冲击，可使 MG 患者产生免疫耐受，使复发的机会减少，达到长期缓解的机会增多。

（丛志强）

第八节　重症肌无力危象

MG 患者死亡多因危象所致。因此，加深对危象的理解，增强对危象的识别，做好对

危象的预防，改善对危象的处理，无疑将是降低 MG 死亡率的关键。

MG 危象指的是 MG 患者在患病过程中由于某种原因而突然发生的严重的呼吸困难，使病情急剧恶化而危及生命的危重现象。但有呼吸肌无力症状的患者并不都是 MG 危象。例如活动后感到有些憋气或将胆碱酯酶抑制剂减量也有些憋气等均算不上危象，而只是 MG 的一个症状。MG 危象通常分成 3 种，即：因胆碱酯酶抑制剂不足所致的肌无力危象；胆碱酯酶抑制剂过量所致的胆碱能危象以及无法判断的反拗性危象。

一、发生率和死亡率

据日本厚生省研究班的全国调查，全部 MG 病例中危象的发生率为 16%，以全身型发生危象的机会最多。Osserman 报告（1958），在 325 名 MG 中危象的发生率为 17.5%，病死率则为 43%。而 Tethel 报告（1955）的危象病死率高达 80%，病情严重的Ⅲ型（急性暴发型）和Ⅳ型（晚期重症型）更容易发生危象，且预后不良。但随着治疗方法的改善，1958 年后危象的病死率已下降至 17%。近年来，由于人工呼吸器的改进，大剂量类固醇等免疫抑制疗法的成功，以及血浆置换疗法的试用，使危象的死亡率进一步降低。杨明山等在 2 385 例中有 194 例发生过危象，发生率为 8%，死亡 47 例，病死率为 24.2%。丛志强等在 2 760 例中有 158 例发生过危象（共 172 人次），发生率为 5.7%，死亡 18 例，病死率为 11.4%。70 年代以后国外报告病死率已降至 5%。

二、诱　　因

很少无缘无故地发生危象，大多有一定诱因。最常见的有：

（一）感染

尤其是上呼吸道感染时很容易诱发危象。杨明山等报告因感染而诱发者占 33.4%，丛志强等发现因感染而诱发者占 17%。Thomas 等报告因感染而诱发者占 38%。

（二）胆碱酯酶抑制剂用量不足

当全身肌肉疲劳和精神受到刺激时，以及妇女在月经、妊娠和生产时需要增加胆碱酯酶抑制剂的用量，若不注意适当调整剂量，有时可诱发危象。

（三）神经肌肉接头阻滞的药物

使用能阻碍神经肌肉传导的药物，如多黏菌素、四环素、心得安和普鲁卡因酰胺等，它们结合在突触后膜的 AchR 的结合位点上而使受体的功能受到严重阻滞，就如箭毒的作用一样。在抗生素中对神经肌肉传导有最大阻滞作用的是氨基甙类，特别是新霉素、链霉素和卡那霉素等。因为它们既有突触前的阻滞作用，又有突触后的阻滞作用。苯妥英钠对突触前后均有影响，氯丙嗪对神经递质的释放有阻滞作用，并有轻微的箭毒样作用，据报告这两种药物亦可引起 MG 的恶化。最近文献报告氨苄青霉素、洁霉素静滴和口服亦可诱发危象。我们发现诱发危象的药物有洁霉素（2 例），安定静脉注射（1 例）。

（四）大剂量糖皮质激素

大剂量激素能诱发危象的机制是因为激素能抑制突触前膜的 Ach 释放。Brunmer 报告用大剂量泼尼松龙间断冲击疗法治疗了 42 个疗程，其中有 24 个疗程诱发了危象（57%），而需要使用人工呼吸器。Douglas 报告用口服大剂量泼尼松龙（平均 59mg/d）45 个疗程，结果也有 25%诱发了危象。丛志强等发现因大剂量激素诱发仅 8 例，只占 4.65%。这可

能与大多采用渐增法有关。

（五）温度变化

MG患者随着温度的上升而恶化。Borenstein报告肌肉温度从31℃上升到36℃时H波的波幅可减少33～54%，有的患者尽管冬季在户外能做游戏，但在家中却连楼梯也上不去。微小的体温变化能引起肌力的明显改变，有人在冬季尚好，而在炎热的夏天则容易发生危象。

（六）术后危象

尽管胸腺切除术获得显效和有效的很多，但引起危象遭到不幸的亦非少见。根据日本厚生省研究班的调查，在作胸腺切除术的198例中发生危象的有66例（33.3%）。术后容易引起危象的因素有：

1．属于急性暴发型患者；

2．术前有过危象史者（其中有1/3在术后有复发危象的危险）；

3．伴有胸腺瘤者；

4．术前用过大剂量胆碱酯酶抑制剂者。李志军等报告术后危象发生率高达52.2%。

（七）药物过敏反应

Tumani等发现硫唑嘌呤因过敏反应引起发热而诱发危象的个例报告。Ferrer等报告静脉注射碘造影剂亦可因过敏反应而诱发危象。

（八）误吸

由于吞咽困难而误吸导致吸入性肺炎诱发危象者也屡见不鲜，Thomas报告占10%。

三、危象的发生机制

危象时的神经肌肉传导阻滞可分为以下三类：

（一）竞争性阻滞（competitive block）

由于AchR的除极化作用受到某种物质的抑制，若增加Ach则可使症状改善，因此又称作Ach可逆性阻滞（Ach reversible block）。

（二）除极化性阻滞（depolarizing block）

由于Ach过度增加使除极化作用恶化。此时胆碱酯酶抑制剂是禁忌的。

（三）脱敏性阻滞（desensitized block）

AchR的除极化作用受到损害，即使增加Ach其症状亦无改善。此种危象用胆碱酯酶抑制剂亦无效。

上述这些情况的产生是由于抗AchR抗体的存在以及因这种抗体对受体的损害所致。即第一种情况是因为抗AchR抗体增加所引起的一种状态；第二种情况是因为受体受损而Ach相对过剩所引起的一种状态；第三种情况是可能与Ach发生反应的受体太少所引起的一种状态。西谷等发现在危象的数天前血清中的抗AchR抗体效价即升高，而在症状改善前数天血清中AchR抗体效价先降低。这说明危象的发生与抗体的增加有关。而Crousaz等报告危象时血清中的抗AchR抗体效价的升高并不明显，而在运动终板上抗AchR抗体的摄入增加，对终板进行破坏。Mayes等报告在作过气管切开的病例的肋间肌的运动终板上可见淋巴细胞及肥大细胞的浸润。

四、诊 断

MG患者是否发生了危象主要依据是否出现了严重的呼吸困难的临床表现。危象通常分为三种，即因胆碱酯酶抑制剂用量不足所致的肌无力性危象；因胆碱酯酶抑制剂用量过大所致的胆碱能性危象以及与胆碱酯酶抑制剂用量无关的反拗性危象。不同性质的危象处理方法不同，因此尽快鉴别危象性质很有必要。

（一）临床表现

1. 肌无力性危象　大多是由于疾病本身的发展所致。常发生于没有用过或仅用小剂量胆碱酯酶抑制剂的全身型的重症患者，特别是Ⅲ型和Ⅳ型患者更易发生。有时患者尽管按以前用的剂量服用了胆碱酯酶抑制剂，但当存在某些危象诱发因素时，如合并感染、过度疲劳、精神刺激、月经、分娩、手术、外伤或应用了对神经肌肉传导有阻滞作用的药物，而未能相应适当增加胆碱酯酶抑制剂的剂量，也诱发危象。此时患者的肌无力症状突然变得极为严重，由于咽喉肌和呼吸肌无力，患者不能吞咽和咯痰，呼吸极为困难，常端坐呼吸，呼吸次数增多，呼吸动度变小，可见三凹征，严重时烦躁不安，大汗淋漓，甚至有窒息感，口唇和指甲紫绀等。

2. 胆碱能性危象　见于长期服用较大剂量的胆碱酯酶抑制剂的患者。胆碱能性危象在发生严重的呼吸困难和窒息感之前常先表现出明显的胆碱酯酶抑制剂的副作用：

（1）毒蕈碱样副作用　①平滑肌症状：上腹部不适、食欲不振、恶心、呕吐、腹痛、腹泻、肠鸣音亢进、尿频、大小便失禁、里急后重、瞳孔缩小及支气管痉挛等。②腺体症状：多汗、流泪、皮肤湿冷、唾液及气管分泌物明显增多。

（2）烟碱样副作用　表现骨骼肌症状，如肌束震颤、肌肉痉挛和肌肉无力（因过多的Ach与终板受体。长时间结合，即过度去极化而不能复极化，使肌肉暂时不能接受神经冲动，无法产生适当的动作电位所致）。

（3）中枢神经的副作用　激动、焦虑、失眠、噩梦、眩晕、头痛、精神错乱、晕厥、惊厥、昏迷等。

长期服用胆碱酯酶抑制剂的患者，特别是服用较大剂量者，在出现了上述副作用的前提下，若突然出现全身极度无力，吞咽及咳痰不能，呼吸极度困难，唾液明显增多，全身大汗淋漓，瞳孔缩小，口唇紫绀，甚至严重窒息者应考虑到胆碱能危象的可能。

但发生危象的患者大多是长期服用胆碱酯酶抑制剂的患者，即使是肌无力危象，因其毒蕈碱样副作用也很明显，有时就好像是胆碱能危象；相反，有的患者由于并用了阿托品，其毒蕈碱样副作用常被掩盖或减弱，尽管是胆碱能性危象，有时却看成是肌无力性危象。因此，不能仅仅根据临床表现鉴别，而应进一步作药物试验。

3. 反拗性危象　胆碱酯酶抑制剂的剂量未变，但突然对该药失效而出现了严重的呼吸困难。常见于急性暴发型（Ⅲ型）的患者，或发生于胸腺切除术后数天，也可因感染、电解质紊乱或其他不明原因所致。通常无胆碱能副作用。

以上三种危象中肌无力性危象最常见，其次为反拗性危象，真正的胆碱能性危象甚为罕见。

（二）腾喜龙或新斯的明试验

1. 腾喜龙（tensilon）试验　腾喜龙为作用时间极短的胆碱酯酶抑制剂。每支1毫升

(10mg)。通常试验先缓慢静注 2mg，若明显改善则停止注射，若无任何反应则可将另 8mg 注完。该药在静注中或静注后立即发挥作用，4~5 分钟作用则消失。对危象患者当用药后若肌无力改善则为肌无力危象，若反而加重则为胆碱能性危象。若腾喜龙试验无法判断则可能为混合性（或反拗性危象）。

Magyar 报告静注 10mg 腾喜龙后尽管最大吸气量增加，肌力亦改善，但是最大呼气量反而减少。这是由于腾喜龙的毒蕈碱样作用诱发支气管痉挛和分泌物增加，使总通气阻力增加。由于这一副作用较抗肌无力作用更加持久，故应警惕用量过大的危险性，特别是对那些已合并肺部感染的患者尤应谨慎。另外，在危象时患者大多有焦虑、紧张，不能很好合作，再加上本药作用时间太短，判断常有一定困难，此亦为腾喜龙的不利之处。对有严重的窦缓和 II 度以上房室传导阻滞的患者及哮喘病患者应慎用。

2. 新斯的明试验　腾喜龙试验难以断定时则可采用新斯的明试验。用甲基硫酸新斯的明 1.0~1.5mg 肌注，为避免副作用可并用阿托品 0.5~1.0mg 肌注，10~30 分钟后若见呼吸、吞咽及四肢肌力明显好转时则为肌无力危象，反而加重则为胆碱能性危象。但对呼吸极度困难、口唇紫绀，已处于窒息状态的患者，必须立即行气管插管或气管切开，千万不要因为药物试验而贻误了抢救机会。

对于腾喜龙试验或新斯的明试验均无明显反应也无显著加重者则为混合性危象。这种危象出现时常伴有感染，或用过禁忌药物，亦可发生在胸腺手术后数天内或大剂量激素治疗的早期。

3. 心电图检查　发生了危象的患者必须注意对其心脏的监护，日本的武上俊彦报告在死亡的 7 例 MG 危象患者中有 3 例与心脏损害有关，其中 2 例尸检证实为心肌炎。对危象患者严密观察心脏损害情况以便及时采取抢救措施至关重要。

Berrouschot 等报告在 63 例肌无力危象中有 11 例（17%）发生了严重的心律失常，其中 6 例因此而致死。Saphir 等发现在死亡的 67 例 MG 患者尸检发现有心肌炎改变者 26 例，高达 39%。

4. 胸部 X 线检查　对危象患者抓紧时间拍正侧位胸片，不仅可及时发现有无肺炎或肺不张，还可发现有无新生物以及有无胸腔积液或心包积液等。这些病变的存在常常是呼吸困难不易减轻、危象不易缓解的重要原因。

五、治　　疗

在危象的早期经腾喜龙试验或新斯的明试验证实为肌无力性危象时应增加胆碱酯酶抑制剂的用量，可立即给予硫酸新斯的明 1mg 肌注，必要时每 20~30 分钟重复一次。为减少毒蕈碱样副作用，可合用少量阿托品，但不应常规地大剂量应用，因为它可以使支气管分泌物黏稠，容易堵塞支气管而造成肺不张的危险。当临床症状好转后可逐渐改为口服胆碱酯酶抑制剂。肌无力危象的早期经过上述处理有时可以解除。如果是胆碱能危象则应停用胆碱酯酶抑制剂，并立即给予阿托品 1mg~2mg 静注。若经上述药物处理不见好转，无论是肌无力危象还是胆碱能危象，以及难以判断的反拗危象，特别是当已经有紫绀甚至已经发生窒息不允许再作试验时，均必须立即采取下列紧急抢救措施。

（一）确保呼吸功能

果断、迅速地行气管插管或气管切开，及时吸痰，确保呼吸道通畅最为重要，对呼吸

微弱的患者必须给予正压人工呼吸，以保持足够的通气量，纠正缺氧状态。无论是胆碱能危象还是反拗危象，此项手术必须当机立断，不可稍微迟延，更不应该待昏迷以后再作。

是否需要气管插管主要依赖临床表现，亦可参考下列实验室指标：

1. 肺活量 < 15ml/kg;
2. 最大吸力（peak inspiratory force） < 20cmH_2O;
3. 最大呼力（peak exspiratory force） < 40cmH_2O;
4. 血 PO_2 < 50mmHg（在不吸 O_2 的情况下）;
5. 血 PCO_2 > 50mmHg;
6. 血 pH < 7.25 时应立即气管插管。

如果呼吸困难极为严重，不能检查肺功能或血气分析结果尚未出来，则不必等待化验结果，应该立即行气管插管，插管的延误可能导致死亡。对未合并肺部感染、痰液不多的危象患者可行经鼻气管插管，若合并肺部感染，痰液较多，可行气管切开，切开前先插管。Thoma 等在 73 次危象中行气管切开者 29 次，占 40%。丛志强等在 172 次危象中行气管切开者 71 次，占 41.3%。

呼吸困难改善后拔管不应太早，待吞咽和咳嗽反射恢复，而且经完全堵管 48 ~ 72 小时试验无不良反应时方可拔管。拔管过早有多次切开的危险。Osserman 在 15 例气管切开的患者中即切过 35 次（11 例切开过 2 次，3 例切开过 3 次，1 例切开过 4 次）。对于有发热和肺部感染的患者应特别注意不要过早拔管。拔管的决定主要根据无呼吸困难的临床表现外，也需要参考一些必要的实验室指标：

1. 平均肺活量达到 25ml/kg（约 70kg 体重的患者可达到 1.75L）;
2. 最大吸力达到 40cmH_2O;
3. 最大呼力达到 50cmH_2O;
4. 血 PO_2 > 80mmHg;
5. 血 PCO_2 < 50mmHg;
6. 血 pH 正常（7.35 ~ 7.45）。

（二）暂停胆碱酯酶抑制剂

在做好气管插管或切开，装上人工呼吸器，建立适当的呼吸之后，在严密监护下应停用胆碱酯酶抑制剂 24 ~ 72 小时，待终板的 AchR 感受性恢复时再从小剂量慢慢增加胆碱酯酶抑制剂。这样不仅对胆碱能危象和反拗危象有效，而且对肌无力危象也有益。因停用几天胆碱酯酶抑制剂可明显减少唾液和气管分泌物的分泌量，亦不必使用能引起分泌物黏稠的阿托品。文献报告使用胆碱酯酶抑制剂能使肺部阻力增加 2 倍，危象时的呼吸困难除因呼吸无力外，有时可能与使用了大剂量胆碱酯酶抑制剂使分泌物增多，支气管痉挛和肺阻力增加有关。

停药 2 ~ 3 天后再重作腾喜龙或新斯的明试验，若明显改善，则重新开始给予适量的新斯的明肌注。当患者能吞咽时尽快改为口服。口服溴吡斯的明应从小剂量开始，逐渐增至最佳剂量，在该药的帮助下力争早日解除吞咽困难和呼吸困难，力争早日停用人工呼吸器。

（三）积极控制感染

肺部感染或上呼吸道感染常常是肌无力危象的诱因或合并症，若不控制感染则危象难

以解除。在尚未作气管插管或切开的患者应尽量避免使用能引起神经肌肉传递障碍而使危象进一步加重的抗生素，如氨基糖甙类抗生素、洁霉素等。当已行气管插管或切开，使用人工呼吸器后，则应该根据药敏试验结果，采用最有效的广谱抗生素，而且剂量和疗程均要足，对高热持续不退的顽固性肺炎，可采用抗生素气管内滴入的方法，有重要价值。对合并肺不张的危象患者可采用支气管肺泡灌洗法常可获得显著效果。

（四）迅速降温

发热可缩短突触后膜去极化时间和增加抗胆碱酯酶活力而使神经肌肉传导障碍加重。短暂性的体温升高本身对危象的诱发和对危象的持续时间均起重要作用。因此，在对病因治疗基础上，应迅速采用冰袋、50%酒精擦澡、冰盐水洗胃和冰毯等物理降温措施。

（五）大剂量糖皮质激素疗法

许多危象是由于 AchR 抗体增多所致，抓紧时机用大剂量糖皮质激素疗法迅速抑制体液免疫反应，减少抗体的产生，是治疗危象的积极措施。但是由于大剂量激素引起一过性加重，故在尚未作气管插管或切开的危象患者暂时先不采用大剂量冲击疗法，若已经作了气管插管或切开，大多主张采用较大剂量，一般可用强的松 60～80mg/日，晨顿服，或地塞米松 10～20mg/日，静滴。待呼吸困难恢复后再逐渐减量。最近 Arsrua 等报告用特大剂量甲基强的松龙（每次 2 000mg，静滴，每隔 5 天 1 次，可用 2 次～3 次）治疗 MG 危象均获迅速改善。亦可每天用甲基强的松龙 1 000mg，静滴，连用 3 天为一疗程，若无效，1 周后可冲击第二疗程。每一疗程后可用较小剂量强的松或地塞米松维持。每日的甲基强的松龙稀释于生理盐水 500ml，缓慢静滴 12 小时以上，点滴太快可引起不良反应。经冲击疗法使危象缓解后则改为较小剂量的强的松口服。

（六）血浆交换疗法

本法可将 AchR 抗体除掉，使 AchR 的功能恢复。有人发现在治疗 MG 危象中一次交换 4.5 升的血液可除去 71%的 AchR 抗体，第 2 天危象明显改善。

Dau 氏提出解除危象是血浆交换疗法的第一个适应证。通常每次交换 2 000ml～3 000ml 新鲜冻结血浆，隔日 1 次，3～4 次为一疗程。危象缓解后仍应口服强的松以维持疗效，因为血浆交换的有效期较短，仅为 1 周～2 个月。

Stricker 等研究发现抢救肌无力危象患者时血浆置换优于静脉注射丙种球蛋白。用丙种球蛋白治疗无效的患者用血浆置换仍可有效。本疗法不仅能迅速清除 AchR 抗体，而且能调节 T 细胞的功能，为治疗 MG 危象的一线疗法。

（七）换血疗法

当使用大剂量糖皮质激素疗法未能使危象迅速缓解时可并用换血疗法，每次先放血 200～300ml，然后输新鲜血 200～300ml，每周 1～2 次。常可使危象期明显缩短，呼吸困难早期改善。最近实验研究发现 MG 患者的血中添加健康人的 T 细胞可抑制 AchR 抗体的产生，说明健康人血中的 Ts 细胞具有良好的抑制功能，而 MG 患者的 Ts 的功能不足。还有人用实验证明若把健康人 T 细胞培养液的上清液加人 MG 患者的血中也有抑制患者产生 AchR 抗体的作用，说明这种上清液中有抑制因子存在。放血可放出一部分抗体以及产生抗体的淋巴细胞；输血可输入对免疫反应有抑制作用的 Ts 细胞及抑制因子。该方法简便，价格便宜，在基层医院容易开展。

（八）大剂量免疫球蛋白疗法

最近有人报告2例全身型MG患者，用胆碱酯酶抑制剂治疗无效而进人危象状态，需使用人工呼吸器。此时，每例患者每日给予免疫球蛋白25g静注，连用4天。结果在静注免疫球蛋白后的第15天和第9天2例患者均停用了人工呼吸器。治疗后第2天即能咀嚼和吞咽固体食物。在连用4天免疫球蛋白后 C_3C 仍明显增高，待临床症状改善后2～3天2例患者的 C_3C 浓度均降低说明该疗法可干扰补体的激活过程，从而阻滞AchR的破坏。但本疗法疗效持续时间较短，这两例仅持续了15天和19天又发生了第二次危象。因此，当危象开始缓解时应立即采用其他免疫抑制疗法。丙种球蛋白的剂量为每日0.2～0.4g/kg/d，静滴，连用5天为一个疗程。

（九）注意钾剂和钙剂的补充

钾剂能改善膜电位已为众所周知。近年来研究发现对胆碱酯酶抑制剂效果不佳的，在使用糖皮质激素疗法早期出现症状恶化的患者是由于神经末梢游离的乙酰胆碱量不足，乙酰胆碱的囊泡的释放功能异常。而钙剂可促进乙酰胆碱的释放，将钙剂与胆碱酯酶抑制剂并用则可使临床症状改善。可给予10%葡萄糖酸钙10ml静注，每日2次，待危象缓解后再改为口服。

（十）营养支持疗法

近年来营养支持在危象患者应用呼吸机治疗中日趋重要。营养不良可使呼吸肌功能减弱，其呼吸肌力、最大自主通气及肺活量分别下降到正常人的37%、41%和63%。王律报告的20例术后危象抢救中有4例呼吸支持超过2周以上，进行了TPN（肠道外营养）或TEP（肠道内营养），保证了热量和氮质的摄入，使机体消耗减少，抢救疗程缩短。

六、危象的预防

（一）积极预防和尽早治疗上呼吸道感染

因感染是肌无力危象的常见诱因，一旦机体发热时要迅速降温，对有呼吸道症状的患者及时做胸透或摄胸片。若有肺炎应及时采用有效的抗生素以控制感染。

（二）尽量不用或少用禁忌药物

例如能阻滞神经肌肉传递的多黏菌素、四环素、心得安和普卡因酰胺等，这些药物能封闭突触后膜AchR。在抗生素中阻滞作用最大的是氨基糖甙类和洁霉素，它们对突触前后膜均有阻滞作用。氯丙嗪能抑制神经递质的释放，并有箭毒样作用。此外，安定、吗啡等均可诱发危象，应禁用。β受体阻滞剂，特别是心得安、心得平等常可使肌无力恶化，应尽量少用。

（三）预防术后危象的发生

为避免危象的发生应在术前应用糖皮质激素疗法将患者治疗到最佳状态，治疗到不需服用或仅需服用小剂量的胆碱酯酶抑制剂的情况下做手术，而且手术后应继续服用糖皮质激素1年左右。这样发生术后危象的机率则很小。

（四）广泛应用糖皮质激素疗法

从志强等采用这一疗法治疗的2 760例MG患者中158例发生过危象，仅占5.7%。而以往国外文献报告危象的发生率高达17.5%。为减少危象的发生采用糖皮质激素疗法比单纯依靠胆碱酯酶抑制剂要优越得多。

临床病例讨论

病历摘要　男性，65岁，四肢肌无力1年，轻微活动后明显加重，近1周低热、咳嗽，呼吸困难。体格检查：双肺呼吸音粗，未闻及小水泡音，呼吸急促表浅，无眼睑下垂，无吞咽困难。在乡镇医院诊断为上呼吸道感染，给予洁霉素1.2g静滴，每天1次，但呼吸困难越来越重，特别是在上午静滴过程中尤为明显，2天后转入地区中心医院诊治，结合以往病史，神经科医生考虑可能是上呼吸道感染诱发肌无力加重所致，故作了疲劳试验，患者屈颈抬头不能，直腿上举不能，侧平举和蹲下站立均不能，给予硫酸新斯的明1mg肌注，半小时后呼吸困难减轻，抬头20秒，侧平举50秒，直腿抬高65秒（左）和60秒（右），诊断为MG（危象前期）。立即给予甲基强的松龙1 000mg静滴，在1小时后突然呼吸极度困难，不能平卧，10多分钟后出现口唇紫绀，呼吸表浅，心率快，130次/分，立即给予气管插管，因痰液较多，2小时后改为气管切开，用人工呼吸器辅助呼吸，诊断为MG危象，继续使用甲基强的松龙，每天1 000mg，连用3天，3天后改为地塞米松10mg/d静滴，停用洁霉素，改为先锋必2g，静脉注射，每日2次。第7天完全恢复自主呼吸，危象缓解。

讨论　有MG病史的患者，一旦出现低热、咳嗽和呼吸困难症状时，不管有无眼睑下垂都应该考虑MG加重的可能，此时应该作疲劳试验和药物试验以早日确诊。因上呼吸道感染引起肌无力加重而出现的呼吸困难（危象前斯）时不应使用可诱发危象的抗生素，如洁霉素和氨基糖甙类抗生素等，用上了就等于火上加油。此外，既然处于危象前期，也不应使用大剂量激素，本例患者在呼吸困难时使用了1 000mg的甲基强的松龙，迅速诱发了危象，导致气管切开和人工呼吸。如果该患者既不用洁霉素，又不用甲基强的松龙，而是采用缓慢上楼法激素治疗，虽然好转的可能慢一些，但很可能幸免气管切开，应该引以为戒。

（丛志强）

第九节　重症肌无力与妊娠

妊娠对MG的病情和预后有何影响，MG患者是否可妊娠和分娩，为确保母婴的健康应注意哪些问题，这确是一个对临床医师很重要的课题。

一、妊娠和分娩对MG的影响

妊娠期MG患者的病情极其复杂并且不可预见。Juhn（1993）报道缓解、复发、无变化各占1/3；Batocchi（1999）报道孕期MG患者病情无变化者占59%（32/54）；加重占19%（10/54），其中发生在孕早期为60%，孕中期为10%，孕晚期为30%；好转为22%。13%（7/54）产后病情显著改善，20%（11/54）产后病情迅速加重，7.4%（4/54）为产褥期恶化。自1977～2000年，我院随访68名MG患者的78次妊娠情况发现，妊娠期MG患者绝大多数肌无力症状不加重，高达81%（63/78）。少数患者改善，3例（3/78，4%）均在妊娠6～8月。孕期肌无力症状加重较少，且大多数仅为轻微加重，共12例（12/78，15%），11例孕1～3月中加重，1例4～6月加重。首诊时肌无力严重程度与孕期病情加

重程度无相关性。妊娠前3个月和产后第1个月是肌无力加重的好发时期。曾有研究发现羊水和脐带血清中的富有胎甲球蛋白的成分能抑制 AchR 抗体与受体结合，可阻止形成 EAMG 并改善其临床表现，胎甲球蛋白的出现可能是少数患者孕后病情改善的原因。MG 患者产后大多出现加重，主要为轻度加重。分娩后的加重可能与胎甲球蛋白的消失有关，与分娩时肌体的劳累，衰竭及缺乏休息和睡眠等亦有重要关系。

二、MG 对妊娠的影响

有报道 MG 患者妊娠流产率为13%～41.3%，围产儿死亡率可达8.2%，母亲围产期死亡率接近6.8%，高于无此病孕妇的5倍。Batocchi 报道妊娠的 MG 患者自然流产率与其他病例比较并不增加，早产及低出生体重儿发生率也不增加，围产儿死亡率1.8%并不明显高于当地围产儿死亡率的平均数（1.07%）。

Batocchi 报道妊娠的 MG 患者剖腹产占30%（16/54），与普通生产相比无显著性差异，仅1例因呼吸困难逐渐加重，孕32周时剖腹产，其余病例均因产科原因行剖腹产。因子宫平滑肌收缩不是靠乙酰胆碱机制，故宫缩不受影响，无产科指证，可阴道分娩。MG 对分娩的主要影响在第二产程，产妇腹肌和肛提肌无力，不能用腹压和协助胎儿内旋转而致第二产程延长，往往需要适当阴道助产。MG 并不必须剖腹产，大部分患者可经阴道分娩，但要充分估计到阴道手术助产的可能性，剖腹产时要注意麻醉方式及麻醉药的选择。要禁用乙醚。有报道硬膜外麻醉可减少劳累及疼痛，为 MG 患者分娩期首选。

有关专家建议 MG 患者应在最佳状态时妊娠。目前 MG 合并妊娠的报道表明，无论就诊时肌无力的严重程度如何，妊娠前 MG 患者大多应达缓解或药物缓解，至少也应达显著改善，即使有症状也仅属Ⅰ型或Ⅱa 型。MG 不是妊娠的禁忌证。

三、MG 对新生儿的影响

MG 患者出现新生儿 MG（NMG）发生率是9%～21%。MG 患者孕期病情严重程度与是否发生 NMG 无密切相关，与母亲 AchR Ab 滴度无相关，而与胎儿 AchR Ab 滴度相关。发生 NMG 的原因可能为：① 母体的抗 AchR Ab 通过血液传递给患儿。在大鼠实验中，给正常新生鼠注入 EAMG 母鼠的血浆，可致新生鼠麻痹和先天性肌发育不全。② 部分新生儿自身合成抗 AchR Ab，婴儿环境中的一些因素如胎甲球蛋白可能是刺激因素。但亦有报道胎儿出生时 AchR Ab 阴性，母亲 AchR Ab 阴性，也可出现 NMG。

有研究发现胎儿 AchR Ab 及母体 AchR Ab 的比率在孕期及孕后均相对恒定，比率高者首孕母～胎传播 NMG 机会高，但不能预测第二次妊娠以后 NMG 的发生，也不能预测 NMG 的严重程度。受累的胎儿可有胎动减少或羊水过多，部分患 MG 的胎儿可以在产前 B 超诊断，也可以通过测定脐血或羊水中 AchR Ab 滴度作产前诊断。NMG 的临床表现为吸吮、吞咽困难、可伴有哭声减弱和肢体动作减少，严重者可有呼吸肌麻痹，出生后1～3天症状明显，观察使用胆碱酯酶抑制剂的治疗反应有助于诊断。NMG 严重者需机械辅助通气、大剂量激素、抗胆碱酯酶药物、静脉用免疫球蛋白及血浆置换治疗等。

四、妊娠期和分娩后 MG 的治疗

根据我院对78次妊娠的观察，MG 患者妊娠期仍在服药者并未引起肌无力症状加重的

比率增加，而是减少。不服药者加重占 17.6%（3/17），服药者加重占 12.5%（2/16）。MG 患者孕期应用 AchE 抑制剂是相对安全的，如果 AchE 抑制剂控制肌无力症状效果不理想，也可应用强的松，硫唑嘌呤，环胞菌素 A 以及环磷酰胺等治疗。

（一）胆碱酯酶抑制剂

MG 患者孕期应用胆碱酯酶抑制剂是相对安全的，但若大剂量应用，可能导致新生儿小肠肠管肥大症，因为可能诱发宫缩导致流产和早产，不宜静脉用药。应用强的松治疗也是相对安全的，可能使腭裂的发生率轻度增高，很少发生新生儿畸形。Batocchi 的研究中，7 例孕期应用强的松治疗的 MG 患者中的 1 例因未成熟破膜而早产，新生儿合并呼吸窘迫和细菌性肺炎，另 1 例患者的婴儿有多种先天性异常。未成熟破膜可能与大剂量强的松治疗有关，激素是否增加母婴的感染尚不清楚。肌无力的患者孕期应用硫唑嘌呤，环胞菌素 A 以及环磷酰胺等免疫抑制剂的报道较少，氨甲喋呤容易导致婴儿畸形，育龄期及孕期 MG 患者不能应用 。硫唑嘌呤能够通过胎盘，动物试验中高剂量可致畸形，以往报道用此药治疗的母亲所生婴儿有畸形、染色体异常、免疫和血液抑制、低体重儿和流产等异常，但最近更多的临床研究证实应用治疗剂量甚至怀孕早期应用硫唑嘌呤并不增加婴儿畸形、流产或早产的比率。Batocchi 的研究中 4 例孕期应用硫唑嘌呤 MG 患者都生产了正常婴儿，并认为如果为了控制肌无力病情避免危象，整个孕期都可应用硫唑嘌呤和环胞菌素 A，但应告知患者可致婴儿危险以及撤药有加重肌无力的可能。认为孕期应用免疫抑制剂还可降低 NMG 的发生率。血浆置换和大剂量免疫球蛋白在孕期肌无力危象的抢救中是安全和有效的方法。

（二）母乳喂养

抗 AchR Ab 滴度较高的 MG 患者的初乳和母乳中发现抗 AchR Ab，母乳喂养可使传递给婴儿的抗 AchR Ab 增加，但增加的抗体滴度与 NMG 的发生率缺乏相关性。AchE 抑制剂、强的松、硫唑嘌呤、环胞菌素 A 和氨甲喋呤由母乳传递较少，哺乳期应用强的松是安全的；母亲应用其他免疫抑制药物应停止哺乳，因为可能导致婴儿免疫抑制；哺乳期不能应用大剂量 AchE 抑制剂，可能引起婴儿的胃肠道反应。

总之，妊娠及分娩不是 MG 患者所禁忌的，关键是做好孕期的监测，早期发现和处理病情变化，防止危象的发生。因此尚无子女的已婚 MG 女性患者不必人工流产，更不必引产。神经科、产科及儿科医护人员应共同努力，处理好妊娠期和分娩后的 MG 患者及其新生儿。

（刘　敏）

第十节　重症肌无力的预后

MG（MG）患者预后较好，对多种治疗有效，包括胆碱酯酶抑制剂、糖皮质激素、免疫抑制剂、免疫球蛋白、血浆置换和胸腺切除术等。我院自 1977 年以来，共治疗和随访 MG 患者 2 760 例，其中经过正规治疗（包括类固醇疗法、化学疗法和放射疗法）半年以上，随访时间 1 年以上者 1 501 例，发病年龄在 13 岁以前的 555 例，13～50 岁的 743 例，50 岁以后的 203 例。发现不同年龄、病型、病程以及是否伴胸腺瘤等是影响预后的关键因素，本节将结合有关文献详述如下。

疗效判断标准：①完全缓解：无肌无力的症状体征，停用各种治疗至少半年以上。②药物缓解：无肌无力的症状体征，但仍需服用小剂量的泼尼松。③显著改善：肌无力的严重度计分降低2分的稳定改善。④中度改善：肌无力的严重度计分降低1分或不足1分。⑤不变：肌无力症状无客观改善。达完全缓解、药物缓解和显著改善属疗效良好。

肌无力严重度记分：Oosterhuis主张把MG的严重程度用以下标准作临床记分。0分：临床缓解、无肌无力的症状体征。1分：仅有眼症状。2分：轻度全身无力，能生活自理。3分：中度全身无力，生活受限。4分：严重全身无力，不能自理，延髓麻痹症状明显，并有呼吸困难。5分：必需使用人工呼吸器。

一、成人MG的预后

虽然MG患者存活时间较相应人群要短，但其相对预后较好。

（一）存活率

Christensen（1998年）总结290例成人MG的临床资料，诊断、治疗3年、5年、10年、20年的存活率分别为85%、81%、69%和63%。其中进行胸腺切除的MG患者的3年、5年、10年、20年的存活率分别为94%、94%、86%和79%。未行胸腺切除的MG患者3年、5年、10年、20年的存活率分别为78%、71%、56%和51%。分析胸腺切除疗效较好的原因可能是进行胸腺切除治疗的患者年龄较小，病情较轻。我院随访13～50岁的MG患者743例1～22年，1年、5年、10年、15年、20年的存活率分别为：99%、98%、97%、97%、97%。发病年龄在50岁以后的患者203例，1年、5年、10年、15年、20年的存活率分别为：96%、92%、91%、90%、90%。

（二）存活质量

Vazquez（2001年）报道80例胸腺切除的患者随访23年，最后随访时完全缓解29例（36.2%），显著改善42例（52.5%），恶化9例（11.2%）。性别之间、不同年龄（大于60岁和小于60岁）、术前临床分型（I＋IIa/IIb＋III）分别与疗效无显著相关。术前病程短（小于24月）比病程长者（大于24月）疗效好。我院随访的13～50岁的743例患者最后随访时完全缓解49例（7%），药物缓解334例（45%），显著改善272例（37%），疗效良好者占89%。超过50岁的203例患者完全缓解21例（10%），药物缓解87例（43%），显著改善58例（29%），疗效良好者占82%。不同性别、年龄以及就诊时的临床分型（I＋IIa/IIb＋III＋IV＋V）与疗效无明显相关。绝大多数疗效良好的患者能进行正常的学习、工作和生活。Werneck（2000）在153例MG患者中，选择性别、年龄、发病年龄、病程和随访时间匹配的28例进行胸腺切除，28例保守治疗，结果发现，完全缓解15例（胸腺切除组6例，保守治疗组9例），药物缓解和显著改善9例（胸腺切除组8例，保守治疗组1例），胸腺切除组和保守治疗组在预后方面无显著差异。

（三）死亡率及死亡原因

Christensen报道MG的人群年死亡率为1.4/百万，小于50岁的死亡率较大于50岁者低，超过50岁以后，男女患者死亡率都增高，超过60岁男性死亡率高于女性。我院就诊MG患者发病在13～50岁的病死率为3%（24/743），男女患者死亡率无差异。发病在50岁以后的患者死亡率为10%（21/203），高于年轻患者。死亡的44例患者中，20例死于MG危象，诱发危象的因素有：感染、突然停药、过度疲劳、药物应用不当（使用安定、

庆大霉素等)，其中气管切开导致动脉破裂出血死亡2例，拒绝抢救3例。由肿瘤导致的死亡10例，有恶性胸腺瘤、肺癌、肝癌、脑瘤、纵隔淋巴瘤等。由血液系统疾病导致的死亡3例，其中再生障碍性贫血2例，血小板减少性紫癜1例。由心脏疾病所致心衰死亡3例。3例因严重腹泻休克死亡。流行性出血热死亡1例，放射性肺炎死亡1例，意外死亡2例，自然死亡1例。由此可见，MG危象死亡占死亡患者的45%（20/44)，如果控制好诱发因素，抢救及时，病死率会大大降低。

MG尽管疗效显著，但仍有少数患者治疗效果不理想，还有少数患者缓解后复发。因此，应注意长期治疗可能对患者造成的副作用。应用激素的患者3%～67%出现副作用，最常见的副作用是肥胖（40%)，白内障（19%)，感染（18%)，较少见的有精神障碍、高血压、骨骼疾病（包括骨质疏松症，股骨头无菌性坏死和病理性骨折)、糖尿病。老年患者合并症的机率明显增高特别是感染（9%＜50岁，35%＞50岁）和白内障（10%＜50岁，35%＞50岁)。虽然不能排除由于年龄造成的合并症如白内障和骨质疏松症，但激素可能加重已存在的疾病。强的松造成的胃肠道反应不太多（5%)。硫唑嘌呤所致并发症低于其他报道的20%，硫唑嘌呤和环磷酰胺的副作用主要有：药物热，粒细胞减少或贫血，肝功能受损等。粒细胞减少，黄疸和药物热停药或减量可恢复。未发现MG患者应用此两种药物导致肿瘤者。胸腺放疗的副作用有：放射性食道炎、放射性肺炎以及放射性脊髓病等，发生的机率并不高。血浆置换的副作用包括感染，变态反应，一过性低血压，胸痛，轻度电解质紊乱，空气栓塞等。

因为MG的预后不是可以预见的，所以对其治疗不可能自始至终维持单一治疗。总结国内外专家的几点经验：①虽然老年人有进展较快的倾向，但对治疗的反应不差。②胸腺切除的患者并不比保守治疗的患者效果好。③长期应用强的松和免疫抑制剂有明显的和可预见的并发症，尤其是老年患者，需要进一步的研究将治疗的副作用减少至最小。

二、儿童MG的预后

儿童期MG有与成人不同的临床特点，眼型多见，部分有自然缓解史，合并胸腺瘤少见，绝大多数治疗效果良好。

我院随访的555例13岁之前发病的MG患者中，眼型占90%（499/555)，ⅡA型占5%（30/555)，ⅡB+Ⅲ+Ⅳ型占5%（26/555)。进行正规治疗半年以上后随访1～22年，仅死亡1例，死亡率为2‰。死亡者为一10岁眼型患者，治疗1年已达药物缓解，但随后自行减量过快，改服中药，8个月后因感冒发生肌无力危象，抢救无效死亡。

儿童期499例MG眼型患者最后随访时完全缓解28%（138/499)，药物缓解49%（245/499)，显著改善16%（79/499)，疗效良好者占93%。ⅡA型疗效良好者占90%（27/30)，ⅡB+Ⅲ+Ⅳ型疗效良好者占88%（23/26)。疗效与性别、年龄无关，病型较重者疗效比较轻者差。

Evoli报道6例5岁前发病的MG患者有自然缓解史。随访的555例患者中29例有自然缓解史（5.2%)，其中5岁之前发病的患者中有17例曾有过自然缓解，缓解时间2个月～32年。6～13岁发病的患者中有自然缓解史的12例，缓解时间0.1～14年。

三、伴胸腺瘤的MG的预后

伴胸腺瘤的MG是临床治疗的一大难点，通常认为伴胸腺瘤的MG预后较差。

关于伴胸腺瘤的MG手术疗法的远期疗效报道较多。Wakata等报道伴胸腺瘤的MG患者术后5年存活率为73%~78%，10年存活率为20%~50%。我院用手术疗法合并类固醇疗法治疗52例伴胸腺瘤的MG患者，5年和10年存活率分别为85.7%和33.3%。伴胸腺瘤的MG患者的非手术疗法的远期疗效以往报道很少，随访84例伴胸腺瘤的MG患者，非手术疗法后5年和10年存活率分别为76.5%和54.5%。

存活质量方面，Pamisani等报道111例伴胸腺瘤的MG患者术后经1~20年的随访，其疗效良好者占74%，但达完全缓解者仅占10%。用手术疗法并类固醇疗法治疗的52例伴胸腺瘤的MG患者，术后经1~20年的随访达完全缓解8例（15.4%）、药物缓解29例（55.8%），即总缓解率达71.2%。用非手术疗法治疗84例伴胸腺瘤的MG患者，经1~21年的长期随访，达完全缓解31例（39.9%），药物缓解37例（44.0%），总缓解率高达80.9%。

病死率和死因方面，仓重等报道的20例伴胸腺瘤的MG患者，术后经1~103个月的随访共死亡6例，病死率达30%，其中因危象死亡3例，胸腺瘤复发死亡1例，其他病死亡2例。Wakata等报道的15例伴浸润型胸腺瘤的MG患者，术后经1~15年的随访共死亡8例，病死率达53.3%，其中因危象死亡4例。Palmisani等报道的111例伴胸腺瘤的MG患者，术后经1~20年的随访，病死20例，病死率18%，其中围手术期死亡4例，危象死亡9例，胸腺瘤复发死亡2例，其他病死亡5例。刘敏等用非手术疗法治疗的84例伴胸腺瘤的MG患者，经1~21年的随访，病死率为13.1%（11/84），并不高于以上各家手术疗法的远期病死率，而且死因也主要是危象（6/11），胸腺瘤恶化、转移致死者较少，仅2例。

综上所述，从远期存活率、存活质量和病死率等方面分析，非手术的免疫抑制疗法的远期疗效并不亚于手术疗法。而对伴胸腺瘤的MG患者手术切除却有许多缺点：①术后病情恶化相当多见。②有些MG患者术后抗AchRab效价反而增高。③MG患者术后发生危象的机会增多。④术中死亡也时有发生。因此，对决定伴胸腺瘤的MG患者的治疗方案时应慎重考虑。

（刘　敏）

参考文献

1. 丛志强，刘敏，赵仁亮等．非手术免疫抑制疗法治疗伴胸腺瘤的重症肌无力患者的远期疗效观察．中华神经科杂志，1999，32:296
2. 丛志强，李文馨，许建新．重症肌无力的治疗．临床神经病学杂志，2000，13:184.
3. 黄文．重症肌无力遗传易感基因的研究进展．国外医学神经病学神经外科学分册，1999，26:31
4. 李柱一，游国雄，施有昆，等．重症肌无力患者血浆对AchR功能的影响．中国神经免疫学和神经病学杂志，1996，3:34
5. 刘敏，丛志强，殷拥军，等．重症肌无力患者糖皮质激素受体含量与疗效的关系．中华神经科杂志，1999，32:96

6. 卢祖能，王真真．单纤维肌电图．见：卢祖能主编．实用肌电图学．北京：人民卫生出版社，2000. 574
7. 许贤豪．重症肌无力．见：许贤豪主编．神经免疫学．武汉：湖北科学技术出版社，2000.100
8. 王真真，董红娟．重复神经刺激技术．见：卢祖能主编．实用肌电图学．北京：人民卫生出版社，2000.389
9. Batocchi AP, Majolini L, Evoli A, et al. Course and treatment of myasthenia gravis during pregnancy, Neurology, 1999, 52:447
10. Burk ME. Myasthenia gravis and pregnancy. J Perinat Neonatal Nurs, 1993, 7:11
11. Christensen PB, Jensen TS, Tsiropoulos I, et al. Mortality and survival in myasthenia gravis: a Danish population based study. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1998, 64:78.
12. D' Alessandro R, Granieri E, BenassiG etal conparatiue. Study on the prevalence of myastuenia gravis in the provinees of Bologna and Ferrara. Italy. Acta Neunol Scand, 1991, 83:85.
13. Daube JR. Electrodiagnosis of muscle disorders. Myology. 2nd ed. New York: McGraw - Hill Inc, 1994.764 ~ 794
14. DeBaets MH, Oosterhuis HJGH. Myasthenia Gravis. In: Oosterhuis HJGH. Diagnosis and differentiao diagnosis. CRC Press: London, 1993.203 ~ 234
15. Engel AG. Acquired autoimmune myasthenia gravis. Myology, 2nd ed. New York: McGraw - Hill Inc, 1994.1769 ~ 1797
16. Evoli A, Batocchi AP, Bartoccioni E, et al. Juvenile myasthenia gravis with prepubertal onset. Neuromuscul Disord, 1998, 8:561
17. Lavrnic D, Jarebinski M, Rakocevic - stojanovic V et al. Epidermiological and clinical characteristics of myasttenia gravis in Belgrade, Yugoslavia (1993 ~ 1992), Acta Narol Scand, 1999, 100:168
18. Lu CZ, Link H, Mo XA, et al. Anti - presynaptic membrane receptor antibodies in myasthenia gravis. J Neurol Sci, 1991, 102:39
19. Oh SJ. Electromyography: Neuromuscular transmission studies. Baltimore: Williams & Wilkins, 1988.88 ~ 142
20. Oh SJ, et al. Diagnostic sensitivity of the laboratory tests in myasthenia gravis. Muscle Nerve, 1992, 15:720
21. Papazian O. Transient neonatal myasthenia gravis. J Child Neurol, 1992, 7:135
22. Plauche WC. Myasthenia gravis in mothers and their newborn. Clin Obstet Gynecol, 1991, 34:82
23. Tang J, Yuan JM, Hao HH. Anti - acetylcholinestearase antibody in myasthenic syndrome. Chin Med J, 1997, 116:698
24. Vazquez ~ Pelillo J, Gil Alonso J, Diaz ~ Agero P, et al. Prognostic factors and outcome of thymectomy in 80 cases of myasthenia gravis. Arch Bronconeumol, 2001, 37:166
25. Werneck LC, Cunha FM, Scola RH. Myasthenia gravis: a retrospective study comparing thymectomy to conservative treatment. Acta Neurol Scand, 2000, 101:41
26. Yu Y, Hawkins BR, Ip MSM, Wong V, Woo E. Myasthenia gravis in Hong Kong Chinese, I: Epidemiology and adult disease. Acta Neurol Scand, 1992, 86:113
27. Xu K, Shu XQ, Zhuo XL, et al. Presynaptic changes of neuromuscular transmission in mice induced by passive transfer of plasma with anti - presynaptic membrane receptor antibodies from a patient with myasthenia gravis. J Peripher Nerv Syst, 1998, 3:103
28. Zhang GX, Navikas V, Link H. Cytokines and the pathogenesis of myasthenia gravis. Muscle Nerve, 1997, 20:543

第三十二章 癫　痫

第一节 概　述

癫痫（epilepsy）俗称“羊痫风”、“羊羔风”、“羊角风”等，是神经系统常见病，在古巴比伦首先被发现，公元前500或700年的石板书上已有详细记载，我国《内经》亦有描述。epilepsy一词源于希腊文的eplamabnein，其意义为“曾有发作”。公元前400年至公元200年医学之父希腊学者希波克拉底（Hippocrates）及Aretaeus，Celsus，Plinivs等详细描写了大发作和小发作。到公元后175年，Galen就明确报道了癫痫是脑里的一种疾病。Charlesle Pois认为癫痫发作为“大脑性的”。1829年Cazauveilh描述了癫痫患者的海马H_1区硬化。1886年，亦即脑电图技术出现前52年杰克逊（Jackson）首先提出癫痫是由于脑灰质结构的过度放电引起，并强调癫痫的发作特征是“高度不稳定细胞群的突然暂时地过度发放”或“大脑某些部分灰质突然、不定时的、过多的、快速和局部的发放”。时至今日癫痫的定义仍与之相似。1924年法国精神病学家Hens Berger首次在人的头皮上记录到脑电活动，他并对癫痫作了一系列研究，证明了Jackson预言式的定义。其后Willian Gowers又详细描述了大量的癫痫临床综合征，开创了对癫痫科学认识的新纪元。

癫痫的药物治疗始于1857年Locock应用溴剂治疗癫痫。直到1912年Hauptmann应用巴比妥治疗癫痫取得了显著效果，开始了近代药物治疗的新时代。从20世纪30年代开始手术治疗癫痫。70年代由于计算机技术的应用，开创了脑电图监测技术，丰富了对癫痫的理解，产生了一些新的分类概念。一些新的检查方法如CT、MRI、SPECT、PET、MEG（脑磁图）以及皮层电极等技术应用于癫痫的病因诊断及定位诊断，也大大促进了癫痫的手术治疗进展，使得癫痫的临床诊断、分型标准不断更新，更趋世界统一化，使得癫痫的治疗更趋合理。然而在癫痫的病因、病理、发病机制、诊断、预防和治疗等方面需进一步研究探讨。近年来随着一些新型抗癫痫药物的不断问世，极大促进了癫痫治疗的进展。

癫痫在祖国医学中称之为“痫症”，早在公元前四世纪就有记载，如扁鹊的《难经》曾描述“狂癫之病何以别之？……癫疾始发，意不乐、僵仆、直视”。19世纪末期西洋医学传入我国。将传统医学中癫和痫这两个概念不同的征候名称合二为一，用来翻译Epilepsy称之为“癫痫”。癫痫作为神经科常见疾病之一，不仅危害患者本人，而且对患者家庭，社会带来负担，加上其主要影响儿童及青少年，越来越引起医学界重视。不少国家建立了癫痫研究中心。近年来已逐步形成了一个相对独立的学科“癫痫学（epilceptology)。我国对癫痫的防治十分重视，许多正规医院成立了癫痫门诊。国外所使用的各种抗癫痫药物都已生产，以及中药抗癫痫药物和神经心理学在临床的广泛应用，使绝大部分患者已控制或基本控制发作。近年来癫痫外科手术的开展，使一些内科治疗无效的癫痫患者获得了治愈。近年来，随着我国围产期妇幼保健水平的提高，新生儿产伤、颅内出血、缺氧窒

息，儿童期颅内感染等疾病的减少及及时控制，有效地预防了癫痫的发生。

癫痫是多种病因引起的综合征。但不论其病因为何，从诊断到治疗均有其共性，病因不同而机制相同。所以，均将癫痫作为单一疾病实体。

一、定 义

癫痫是由各种病因导致的慢性脑功能失调所引起的一种临床症状群。在生理上，它以反复发作的突然的暂时性的脑神经元异常的过度放电为特征，在临床上表现出的相应症状则为突然的暂时的反复的意识障碍，并伴以全身性或局限性肌肉强直一阵挛性抽搐，或表现为其他形式的感觉、运动、意识、精神、行为及植物神经等方面的症状。过度放电是各种临床表现的基础，反复发作是其固有的特征。换言之，脑的功能复杂，脑内病变的部位、范围的不同以及脑内异常放电的传播途径的不同，决定了其临床表现的多样化、复杂化。而就某一特定的患者来说，每次发作的形式又是刻板的、相对固定不变的。1973 年世界卫生组织癫痫术语委员会就癫痫的定义指出："癫痫是由不同原因引起的脑的慢性疾病，其特征是由于大脑神经元过度放电所引起的具有各种临床和实验室表现的反复发作"。这其中包含两层意思，一是没有过度放电的癫痫是不存在的；二是没有癫痫放电的任何发作症状是非癫痫性的。反复发作也是癫痫的固有的特征，临床上某些原因，如缺氧、缺血、缺钙、低血糖、尿毒症、子痫等导致脑功能暂时失调而产生的单次痫性发作，不能看作或诊为癫痫，从流行病学角度看，至少症状要发作两次以上才确定为癫痫患者。

痫性发作（seizure）是指每次发作或每种发作的短暂过程，是神经元异常地、过度地、有时出现的发放，引起一过性脑功能障碍所产生的症状，患者可有一种或几种痫性发作。发放（discharge）是一过性神经元异常电活动。发作与发放不应与癫痫相混。发放为发作的病理生理基础，而发作并不一定是癫痫。典型的例子是热性惊厥，虽有发作并非癫痫。

二、流行病学

癫痫的流行病学调查因调查范围、对象和诊断而有较大的差别。尤其是诊断标准，如是否包括热性惊厥、单次发作等对调查结果有较大影响。

（一）患病率

1982 年国内六城市根据 WHO 的标准调查的结果，患病率为 4.6‰。国外估计在 5.0‰ 左右，坦桑尼亚的坦噶尼喀地区高达 15‰（1965），最低为 2.9‰（荷兰，1974）及美国 Michigan 州为 2.1‰（1936）。日本新泻仅调查"特发性"者为 1.5‰。丹麦（1976）6.9‰。英国（1958）3.3‰。意大利（1983）6.2‰。墨西哥（1972）3.5‰。一般认为癫痫患病率在 4.0‰～9.0‰，儿童 5.0‰～7.0‰。也就是说，世界上已有 3000 多万人患有癫痫病，中国也有 500 多万人患有癫痫。目前我国还没有小儿癫痫患病率的资料。但已知 75%～80%癫痫患者起病年龄在 18 岁以前，因此加强对小儿癫痫防治工作尤为重要。

（二）发病率

国内六城市为 37/10 万·年（1982）。1981 年四川医学院的调查资料为 35/10 万·年。而黄松列等（1987）的资料发病率为 7.4/10 万·年。刘兴华等(1990)的资料为 7.6/10 万·年。国外文献报道为 17～70/10 万·年。澳大利亚高达 100/10 万·年（1960），1964 年日本

只调查有脑电图异常者为17.3/10万·年。意大利（1983）为31/10万·年。丹麦（1976）30/10万·年。英国（1960）63/10万·年。Kurtz等在联合五国对全国人口（包括刚出生1周的所有儿童）所作的随访，其累计发病率到11岁时4.1‰，对此人群组进一步随访发现16岁时的累计发病率为6.0‰，23岁时为10.0‰。1975年Hauser及Kurland结合孤立发作和癫痫的发病率计算出社区总人口中有59.0‰在其一生中可能至少有一次非热性发作的经历。一生中患癫痫的累计发病率丹麦报告为24.4‰，英国报告为20.3‰，明尼苏达报告为32.0‰。我国流行病学调查中尚无累计发病率方面的资料。由此可见，癫痫是一种世界常见病、多发病。

（三）年龄

癫痫的发病率与年龄有关，反映不同年龄有好发病因。一般认为1岁以内患病率最高，其次为1～10岁。以后逐渐降低。但60岁以后则各家报道不一，以罗彻斯特及华沙为最高。有多种特发性癫痫的遗传因素，其外显率和年龄密切相关。在另一方面，脑的发育过程也影响癫痫的表现形式。例如儿童期失神癫痫多在六七岁开始，表现为频繁失神发作，青春期后常转化为全面性强直-阵挛发作。Hauser（1975）的研究认为幼年期的高发病率反映了这个年龄组产伤、新生儿窒息、先天性畸形等较多见。成年及中年人大约稳定在20～40/10万·年的水平，但并没出现“晚发性癫痫”的特殊发病高峰，只是近几十年来与脑萎缩和脑血管病有关的癫痫增加了晚发年龄组的数字。Kurland（1975）认为老年人发病率高未必反应脑瘤或脑血管病发病率高，因为在60岁以上的新病例中70%未能发现明确病因。我国六城市流行病学调查，癫痫的患病年龄在儿童及青年组随年龄增长而增高，至中年组最高，然后下降。这与北京西长安街区、上海虹口区的流行病学调查报告相似。这种患病年龄的趋势与美国Carlisle和日本Niigata的报告相似。可能为癫痫起病多在儿童及青少年期，然而直接死于癫痫者很少，存活病例的累积使得中年组患病率增高。而在老年期，由于很多患者死于其他疾病，而且老年期出于肿瘤、脑血管病等新发的癫痫存活期短，所以人群中累积的癫痫病例减少而使患病率下降。

（四）性别

世界上绝大多数报道均为男性多于女性，男女之比为1.1～1.4:1。我国为1.15～1.7:1。门诊病人男女之比为2:1。但亦有女性稍多于男性的报道，如英国三岛（1960）、挪威（1961）、哥伦比亚及丹麦。目前对其差异的原因尚不清楚，通常认为男性患癫痫的比例较高与他们的职业以及接触社会性致痫因素，如头部外伤、乙醇类有关。亦有学者认为，女性患者到医院就诊率较男性患者为低是男性癫痫患者较女性为高的原因之一。

（五）民族

种族患病率无明显差异。仅云南基诺族的患病率为161.25/10万，低于全国的患病率，可能与该族人数很少有关。Shamansky和Glaser（1979）的研究发现美国黑人儿童期患癫痫的危险性要比白人儿童大，在15岁时每千人中其累积危险性分别为：黑人男孩19.63，黑人女孩19.51，白人男孩9.53，白人女孩9.0。在控制年龄和种族以后，他们发现社会经济地位较低的居住区癫痫发病率略高。

（六）发作类型

不同类型的发病率与年龄相关，如婴儿痉挛仅见于婴幼儿，失神发作不见于成人。不同类型的发病率见表32-1。不同国家间的差异，与调查人员对癫痫类型的了解的深度有关。

表 32-1　不同类型发作的发病率（%）

发作类型	丹麦	美国	中国
原发性全身发作	36.0	35	81
部分发作继发全身发作	20.3	35.0	—
单纯部分发作	6.5	53.0	4.8
复杂部分发作	25.2	53.0	2.8
典型失神	5.4	8.2	8.6
其他	6.6	3.7	2.8

（七）缓解

癫痫缓解的定义是5年无发作，以及停药5年无发作。癫痫并非终生不愈的疾病。英国对一组患者随访10年，原发性癫痫36%缓解，症状性癫痫为14%，随访20年分别为47%及30%。Annergers 报道诊断为癫痫后5年已有42%缓解，10年为65%，20年为76%，最终3/4长期缓解。国内报道缓解率为39%。患者一旦缓解，复发并不常见，仅30%有复发的可能。

（八）死亡率

国内六城市调查的死亡率为9/10万。Zielinski 报道1969年华沙癫痫的死亡率为7.8/10万，如将癫痫作为死亡原因则降至1.0/10万。除癫痫持续状态外，癫痫患者一般不会突然死亡，即使癫痫持续状态死亡也不一定是由癫痫本身所致，因为许多癫痫持续状态是由脑出血、外伤、脑肿瘤等引起，因此，癫痫患者死亡证明在任何国家都可能是不可靠的，即癫痫的死亡率在某种意义上不能反映疾病的严重程度。

（迟兆富）

第二节　病　因　学

一、病 因 分 类

癫痫是由多种病因引起的综合征。根据病因可分为原发性或继发性癫痫两大类。

（一）原发性癫痫

又称特发性癫痫。系目前诊断技术尚找不到明确病因的癫痫。这并不意味“无原因”，仅是尚未找到病原，故又称为隐原性癫痫。在这类患者的脑部并无可解释症状的结构变化或代谢异常，而和遗传因素有较密切的关系。随着检测技术的进步如CT、MRI及氨基酸分析技术的出现，很多所谓原发性癫痫逐渐找到了病因。所以原发性癫痫的范围会越来越窄。如对400例原发性癫痫的CT检查发现其中脑萎缩为233例（58.2%），颅内占位病变11例（2.75%），其他异常11例（2.75%），判断困难19例（4.75%）。有异常所见者共274例（68.5%）。山东大学齐鲁医院近期对316例儿童癫痫患者（其中单纯热性惊厥不包括在内）作了病因学调查，经颅脑CT、MRI、MAR、DSA等检查，其中232名患者（占73.4%）CT、MRI等正常，而84名（占26.6%）异常。被认为是隐源性痫性发作的174名患者中有8名(占4.6%)CT异常，症状性痫性发作的104名患者中有64人(占61.5%)CT异常，复杂性热性惊厥引起的26人仅1人有脑CT异常。部分惊厥性痫性发作患者比全面惊厥性痫性发作患者CT异常率似乎要多些，但无显著统计学意义($P>0.05$)。

（二）继发性癫痫

指有明确病因的癫痫。胚胎形成以后因种种原因导致脑结构性变化或代谢性异常形成癫痫病灶，可以是限局性或弥漫性的。也可以是静止的或进行性的。临床上除各种类型的癫痫发作外，尚有原发病的各种不同症状。因而临床上常称这类癫痫为症状性癫痫或获得性癫痫。此外，尚有一部分癫痫虽为症状性癫痫，但又难以发现其确切病因，对这类癫痫我们称之为隐源性癫痫，仍属继发性癫痫的范畴。继发性癫痫病因极其复杂，不仅中枢神经系各类疾病可能是癫痫的病因，而且其他系统疾病如：心脏疾病、代谢内分泌疾病等也可能是癫痫的病因（表 32-2）。

表 32-2　与年龄有关的癫痫常见病因

生后 1 周	3～10 岁
围产期窒息	儿童良性癫痫（先天性功能障碍）
围产期外伤（常伴有颅内出血）	原发性全身性癫痫（先天性功能障碍）
早期中枢神经系感染	早期中枢神经系感染后遗癫痫
脑发育障碍	外伤
低血钙症	先天性代谢障碍
低血糖症	神经皮肤疾病
其他早期代谢异常	中枢神经系感染
生后 2 周	中枢神经系中毒（如铅等）
早期中枢神经系感染	11～20 岁
颅内感染（伴有电解质紊乱）	原发性全身性癫痫（先天性功能障碍）
低血钙症（营养性）	外伤
核黄疸	早期中枢神经系感染后遗癫痫
脑发育障碍	中枢神经系寄生虫
第 3 周至 3 个月	中枢神经系感染
中枢神经系感染	动静脉畸形
中枢神经系感染后硬膜下积液	21～40 岁
脑发育障碍	外伤
4 个月至 2 岁	颅内肿瘤
热性惊厥	中枢神经系寄生虫
中枢神经系感染	脑血管疾病（包括血管炎）
早期颅脑损伤（脑性瘫痪）后遗癫痫	慢性酒精中毒
早期中枢神经系感染后遗癫痫	41～60 岁
中枢神经系寄生虫	颅内肿瘤
慢性酒精中毒	外伤
动静脉畸形	60 岁以上
脑血管障碍：动脉闭塞，静脉血栓形成	动脉粥样硬化
先天性代谢障碍	颅内肿瘤
神经皮肤疾病	颅内转移瘤

注：一般认为热性惊厥并非癫痫。但在 1989 年国际抗癫痫联盟的癫痫综合征的分类中包括热性惊厥（引自 Niedermeyer）。

1. 先天性疾病　如染色体异常、遗传代谢障碍、脑膨出、头小畸形、巨脑畸形、先天性脑积水、神经纤维瘤病等。其中脑穿通畸形、结节硬化及 Sturge - Weber 综合征癫痫发作均为主要症状，von Recklinhausen 病亦可有癫痫发作。灰质异位也是癫痫发作值得重视的病因，在过去常诊断为原发性癫痫。MRI 可以发现 Virchow 形容的"好像脑回位于白质内"现象，并可作出明确诊断。灰质异位由 Tungel（1859）首先作病理报道。在脑发育过程中神经元移行是重要的阶段。神经元来自胚胎脑室表面增殖区—生发基质内的神经母细胞，于胚胎第 3～5 个月时沿放射状神经胶质细胞向皮层移行，此移行过程约需 10～16 周，于胎儿第 6 个月时即形成大脑表面的六层神经元。在此期间如母亲接受 X 线、病毒感染、中毒、缺氧或缺血可使此移行过程受阻造成灰质异位。异位分为三型：结节型、板状型及带状型。可表现为巨脑回畸形、多发小脑回畸形、无脑回畸形及分裂脑畸形。癫痫发作为灰质异位的主要临床症状。此类疾病引起的癫痫发病早，发作频繁，临床上药物难以完全控制，预后较差。

2. 神经变性性脑病（neurodegenerative encephalopathy）　神经系统的某些变性性疾病可伴有癫痫发作，尤其是幼年发病者，其中以阵挛性发作更为典型。如 Unverricht - Lundberg 型肌阵挛癫痫，其病理变化主要为下橄榄体、齿状核变性，也可累及大、小脑皮质和脊髓。其中一部分病例在神经细胞内可发现含有酸性黏多糖体等成分的包涵体，称为 Lafora 小体。凡能找到该包涵体者预后较差，病情常进行性加重。Hauser 等（1986）列举了 140 种脑病合并癫痫。主要有类脂沉积症如 Tay - Sachs 病、Krabbe 病等；氨基酸尿症如苯丙酮酸尿病等；尿毒循环障碍；线粒体脑肌病（MELAS）；Lafora 综合征及 Unverricht - Lundborg 综合征；非进行性良性肌阵挛如 Hartung 病及 Friedeich 副肌阵挛综合征；其他如 Alpers 病；Alexander 病等。脱髓鞘疾病中，弥散性轴周性脑炎、多发性硬化等都可伴有癫痫大发作或局限性发作。

3. 产前期或围产期疾病　产伤是婴儿期癫痫的常见病因，脑挫伤、脑水肿、脑出血和脑梗死也能导致局部脑硬化，若干年后形成癫痫灶。脑性瘫痪患者也常伴发癫痫。有作者统计 7 070 例癫痫患者，有产伤史者 750 例，占 10.6%。据北京医科大学第一医院儿科统计儿童癫痫中，出生前脑损伤 13.3%，分娩中脑损伤 30.1%，产后外伤 20.7%，感染 17.2%，其他 6.4%，原因不明 12.3%。王宝涵（1995）调查了 173 例有围产期损伤的癫痫患儿，表明围产期损伤是产生癫痫灶的重要原因，其中窒息、产钳、吸引术、严重感染是导致癫痫的四大危险因素。因此，加强围产期保健可大为减少癫痫的发生。美国通过加强围产期保健使得因围产期异常造成的癫痫发病率已从 42/10 万·年降至 35/10 万·年。

4. 高热惊厥后遗症　高热惊厥（febrile convulsion）是婴幼儿时期最常见的惊厥原因，主要发生在 6 个月～3 岁，偶可见于 4～5 岁，因此时大脑分析、鉴别及内抑制能力较差，一个弱的刺激可引起强烈兴奋而导致神经元异常放电。5 岁以后较少见，在脑发育不成熟的新生儿期极少发生高热惊厥。严重和持久的高热惊厥可导致包括神经元缺失和胶质增生的脑损害，主要在颞叶内侧面，尤其是海马，引起癫痫发作。高热惊厥持续时间超过 30 分钟者约半数在日后发生癫痫。故应迅速解除高热及惊厥以减少后遗症。短暂的全身性或半全身性惊厥停止后神志即可恢复正常，一般不引起脑部损害，无后遗症，也查不到异常神经系统阳性体征，脑电图可暂时出现慢波，热退 1 周后即恢复正常，日后也不引起癫痫发作。但如果惊厥发作频繁，发作后有昏睡、锥体束征，38℃以下即可引起惊厥，脑电图

持续异常、有癫痫家族史者则日后可能转化为癫痫。

5. 头颅外伤 头颅外伤是癫痫常见的病因。颅脑损伤后遗症造成癫痫者，以伴有凹陷骨折、硬脑膜撕裂、局部神经系统体征、长期外伤后记忆障碍以及外伤后数周内即发生早期痫性发作的病例发作最多。通常脑损伤程度越重，癫痫发生率越高。开放性脑损伤癫痫发生率较闭合性者为高。在闭合性脑损伤中，轻度外伤、脑震荡及伴有神经症状者，癫痫发生率分别为 8.5%、11.9%和 26.6%。癫痫发生与外伤部位亦有关系，以大脑额叶皮质运动区及颞叶内侧面损伤发生率较高。一般来说，颅脑损伤后癫痫发生率在 30%左右，第一次世界大战为 32%，第二次世界大战为 34%。

(1) 急性期外伤后癫痫 出现于严重外伤后 12～28 小时。合并于脑挫裂伤、脑内血肿、急性硬膜下血肿。发作类型为全身性发作及部分性发作。发生于外伤即刻者罕见，脑外伤亦不一定遗留慢性外伤性癫痫。

(2) 早期外伤后癫痫 发作出现于外伤后 1 周至 3 个月。占外伤后癫痫的 27%。

(3) 晚期外伤后癫痫 发作出现于外伤后 3 个月至 2 年。由于外伤后瘢痕形成所致。以部分性发作以及复杂部分性发作最为常见，可继发全身性发作。

一种特殊类型的外伤性癫痫见于青少年。多为严重头颅钝器伤，于外伤后数年出现，与 Lennox – Gastaut 综合征相似。

6. 颅内占位性病变 成人癫痫中 3.7%由颅内肿瘤引起，并随年龄增长发生率亦逐渐增高。而颅内肿瘤的 1/3 有癫痫发作，其中 50%肿瘤位于幕上，幕下者发生率较低，占 5%～20%。肿瘤本身无电位发放，但因其占位效应使周围神经元水肿、缺血产生异常放电引起发作。不同性质肿瘤的癫痫发生率依次为少突胶质细胞瘤（90%），星形细胞瘤（69%），脑转移瘤（41%），脑膜瘤（37%）及成胶质细胞瘤（34%）。小儿以脑胶质瘤较多，成人除脑胶质瘤外，脑膜瘤发生癫痫者较多。北京宣武医院报道，少突胶质细胞瘤的癫痫发生率为 88%，星形细胞瘤为 58%，胶质细胞瘤为 28%。额顶叶肿瘤最易发生癫痫，其次为颞叶，枕叶及基底节区少见。以部分性发作常见，也可能是全身性发作。肿瘤放射治疗后因放射性脑病可造成难治性癫痫。

7. 中枢神经系统感染 任何年龄的中枢神经感染均可以是癫痫的病因，如在 3 岁以内的 HHE 综合征。在各种脑炎、脑膜炎及脑脓肿的急性期，脑内皮层静脉或动脉的血栓形成、脑充血水肿、病原体的毒素、代谢产物和渗出物的刺激都可导致癫痫发作。感染痊愈后瘢痕黏连，使脑内出现结构性改变形成癫痫灶，亦成为癫痫的原因。病毒性脑炎如流行性乙型脑炎、单纯疱疹病毒脑炎、带状疱疹病毒脑炎是癫痫常见的病因。其他病毒感染还有狂犬病毒脑炎、亚急性硬化性全脑炎、进行性多灶性白质脑病等。神经梅毒中的麻痹性痴呆及 Lyme 病晚期可以有部分性发作或全身性发作。而艾滋病很少引起癫痫发作。

常见的细菌性感染有结核性脑膜炎、流行性脑脊髓膜炎、蛛网膜炎等，急性期可作为其临床表现的症状之一，晚期可遗有癫痫发作及脑电图痫性放电。一般来说，结核性脑膜炎常遗留有癫痫，化脓性脑膜炎则少见，真菌体脑膜炎有时可导致癫痫发作。约半数的脑脓肿合并癫痫发作。随访时间越长发生率也随之增高，最高达 70%左右。

脑寄生虫病中脑囊虫病在我国东北、西北及华北地区是癫痫常见的病因。癫痫的发生率为 50%～70%。可以引起任何类型的发作。脑囊虫病因人吞食未充分煮熟的受猪绦虫卵污染的蔬菜和食物，囊尾蚴寄生在脑内引起。脑型肺吸虫病因生食或半生食含有肺吸虫

囊蚴的虾或螃蟹而感染。脑血吸虫病则因接触疫水引起。此外，某些原虫病如弓形虫感染、脑型疟疾、脑型阿米巴病、脑包囊虫病也可引起癫痫发作。

8. 脑血管疾病 脑血管疾病的癫痫发生率为5%～20%。脑分水岭梗死最常合并癫痫发作。在老年开始发作的癫痫中，脑血管病所致者占首位。有少数患者癫痫发作为脑血管病的首发症状，更多的则在中风后数月至一两年内发生。癫痫的发生与中风程度无关，而与中风累及的部位关系密切。当中风累及脑叶，尤其是额叶皮质，最易发生癫痫。而基底节区的中风则极少发生癫痫。因此，根据中风的部位可以预测发生癫痫的可能性。脑梗死后癫痫，早发者与晚发者在病理上有较大差别，中风急性期脑组织缺血缺氧，引起脑水肿和代谢改变，造成细胞内、外的离子浓度失调，导致膜电位紊乱，使之发生过度去极化，从而引起癫痫发作。此种情况以后极少有复发者，故无需长期治疗。中风恢复期出现的癫痫，主要由于血红蛋白、铁、铁蛋白的沉积和神经元的变性、神经胶质细胞增生等构成癫痫灶所致，故需坚持抗癫痫治疗。脑出血早期继发癫痫主要由于出血激发脑血管痉挛、局部脑水肿，使受累大脑皮质缺血、缺氧、代谢障碍，而致大量神经元异常放电所致；晚期继发性癫痫，除局部血红蛋白、铁、铁蛋白的作用外，还可能与中风囊的机械刺激有关。蛛网膜下腔出血的早期发生癫痫，可能与急性期血管痉挛，血液成分的刺激有关；晚期可能与局部血肿机化、压迫、破裂的动静脉畸形或动脉瘤等刺激有关。

不同类型脑血管疾病的癫痫发生率亦不同，国内报道脑出血为4.5%～17.6%，蛛网膜下腔出血为6.2%～19.2%，脑血栓为3.9%～15.6%，脑栓塞9.3%～18.2%。以全身性发作最常见，约占半数以上，其次为局限性发作，约占1/3。也可表现为其他任何类型发作。可以出现于脑血管疾病的急性期（2周以内）以及发病后1个月至数年。

9. 代谢性疾病 临床上由于全身代谢障碍而出现的癫痫发作者并不少见，如低血糖，当血糖低于2.8～3.3mmol/L（50～60mg/L）即可发生癫痫，而高血糖少见。引起低血糖的常见原因有糖尿病胰岛素治疗过量、胰岛细胞瘤、肝病、脑垂体机能不全等。儿童佝偻病时常发生癫痫。先天性代谢异常，如脑脂质沉积症、苯丙酮尿症等；水电解质紊乱，如低血钙症、低血钠症、高血钠症、低血镁症、抗利尿激素分泌过多等；维生素缺乏，如维生素 B_6 缺乏或依赖症；其他如肾功能衰竭、高血压脑病、甲亢、甲状旁腺功能减退等也常合并癫痫发作，而高血钙症及肝功能衰竭则少见。

10. 中毒 癫痫发作可以是各种原因导致的中毒症状之一，很多外源性中毒可以引起癫痫发作，如慢性铅中毒，铊、汞、砷、有机磷及河豚毒、一氧化碳中毒等。有些药物过量也是癫痫发作的原因，如印防己毒素、士的宁、尼可刹米、山梗菜碱、戊四氮等中枢神经兴奋剂，抗抑郁剂丙咪嗪等，抗精神病药物三氟拉嗪、氯丙嗪和泰尔登等，以及异烟肼和青霉素4～8千万U/日等大量应用。急性酒精中毒以及酗酒突然戒酒，均是癫痫发作的原因。长期服用巴比妥药物突然停用是造成癫痫持续状态的主要原因之一。全身性疾病如妊娠高血压综合征、尿毒症等也常引起癫痫发作。

11. 其他 心脏严重疾病影响射血功能，肺部疾患影响气体交换，如肺性脑病、Adam－Stoke综合征、心律失常等。严重贫血、休克、窒息引起脑供血供氧不足。内分泌疾病如副甲状腺功能低下、功能性胰岛细胞瘤等。

二、影响痫性发作的因素

(一) 遗传因素

在特发性癫痫的近亲中，癫痫患病率为2%～6%，高于一般人口的0.5%～1%。在症状性癫痫的近亲中，癫痫患病率为1.5%，也略高于常人。各种类型的发作均受遗传因素的影响。但影响程度各不相同，与癫痫相关基因与一些癫痫综合征关系密切，如婴儿痉挛及Lennox－Gaustaut综合征。这种癫痫易感性基因在症状性癫痫也有一定作用，如同样程度的脑外伤有些人出现外伤后癫痫，另一些人则否。在光敏性癫痫，广泛棘慢复合波及儿童中央中颞良性癫痫，遗传现象最为明显。

Lennox研究了4 231例癫痫患者的20 000名亲属，发现不管是原发性或继发性癫痫，家族发病率都高于普通居民，原发性又高于继发性，这表明癫痫有遗传性。Lessmann发现不同类型的癫痫先症者的亲属癫痫的发病率不同。中央脑型是11.2%，外伤性是7.0%，代谢性是6.5%，脑炎是5.8%，脑畸形是4.7%。这些资料说明虽然继发性癫痫患者家族成员的癫痫发生率不如原发性癫痫明显，但仍高于普通人群，且近亲高于远亲，同样表明了癫痫的遗传倾向。

文献对双生子的研究发现，单卵双生子癫痫的一致率为60.2%，双卵双生子为13.2%，原发性癫痫和继发性癫痫单卵双生子和双卵双生子的一致率有很大差别。单卵双生显示临床表现、发病年龄、病程和脑电图异常都相同，而双卵双生则不一致。其他研究也表明，在各型癫痫中单卵双生子的一致性比双卵双生子都高得多。另有统计表明癫痫患者同胞的患病率为22.8%，其父母为19.4%，叔伯姨舅为6.2%，其（外）祖父母为3.2%，表（堂）兄妹为2.3%。说明随血缘关系的远近患病率不同，但均明显高于一般人群。如父母一方为癫痫其子女的患病率为37.3%，父母双方均为癫痫则高达80%。有作者提出发热惊厥与原发性癫痫之间有一共同遗传素质。

对癫痫患者的脑电图的研究也表明，某些正常或异常脑电图也是由遗传决定的。中央脑型癫痫患者有失神发作和/或大发作，无明显神经病理损害，有特征性双侧同步3次/秒棘慢综合波，对大量中央脑型癫痫患者的同胞和非癫痫对象同胞的脑电图作比较，发现中央脑型癫痫患者同胞具有同样脑电图（46%），比对照组（10%）高三倍半。蒙特利尔神经医院研究了60例手术后的继发性癫痫患者，分析了他们的家系，其一级、二级、三级亲属与对照组比较，发作史无明显增加，然而脑电图异常却显著增加。Eva Andermann于1980年提出遗传的多型性模型，可以分别计算癫痫发作的遗传率。在限局性癫痫，脑电图异常的遗传率为45%而发作仅为13%。在原发性全身性癫痫分别为73%及62%。脑电图的改变表明，不管原发性还是继发性癫痫，都有明显的遗传成分，而前者比后者更明显。

有关癫痫的遗传方式各家报道不一，可能不同的家系有不同的遗传方式。因为癫痫是一种症状群，其病理机制为多因性，具有不同的遗传方式，牵涉一个或数个基因。癫痫发作也有各种不同的临床类型及各自不同的临床脑电关系。

有关癫痫基因定位的研究已有很大进展。1987年首次发现少年肌阵挛性癫痫（JME）其突变基因位于6号染色体短臂（6p）的HLA区。良性家族性新生儿惊厥（BFNC）在20q（长臂）及8q。肌阵挛癫痫中Unverricht－Lundberg综合征位于21号染色体长臂2区2带

(21q22) 或 8p。肌阵挛癫痫破碎红纤维综合征（MERRF）为线粒体 DNA 突变。难治性癫痫患者脑药物耐受基因（MDRImRNA）为健康人的 10 倍。最近几年，癫痫症的遗传重点在于找出基因突变如何导致临床症状。目前至少有几种癫痫症已找到癫痫基因，更多的发现应在预料之中。这些新发现，将可帮助了解某些癫痫致病的分子机制，从而开创比较特殊的治疗方法。

在大多数癫痫病中，所遗传者仅为痫性发作的预致性，其外显率受多种因素控制，尤其是年龄控制。如以脑电图上 3Hz 棘慢波组合为特征的儿童失神癫痫，其兄弟姐妹在适龄时（5～16 岁）有 40%以上呈现同样异常脑电图，但其中仅 1/4 发生临床症状，提示环境因素的作用。

（二）环境因素

除前述的各种病因外，许多内、外环境因素也和癫痫发作有关。

1. 年龄　有多种特发性癫痫的遗传因素，其外显率和年龄密切相关。癫痫的初发年龄多在 20 岁以前，占 60%～80%。癫痫患病随年龄增大而逐渐减少，呈负相关。癫痫的发病年龄与癫痫病因相关。新生儿期和婴儿期（特别是 6 个月内）首次有癫痫发作者，多为脑器质性疾病，如产伤、感染、先天性脑部疾病等。原发性癫痫多在 20 岁以前开始发作，其中有 6～10 岁和 14～17 岁两个高峰年龄。青年、成年则颅脑外伤是一个重要原因，中年期颅内肿瘤所致者较多见，老年期则脑血管病占据首位。在另一方面，脑的发育过程也影响癫痫的表现形式。如新生儿常呈部分性发作，原因在于此时期大脑兴奋性很高，但较难形成全脑同时异常放电。婴儿期大脑逐渐发育，癫痫表现为偏侧性或全身性发作，但因大脑对下部脑干网状结构活动控制不完全，亦常表现为婴儿痉挛或强直性发作。6 个月至 5 岁热惊厥较为多见。儿童期失神癫痫，多在六七岁开始，表现为频繁失神发作，青春期后常转化为全面性强直－阵挛发作。良性中央－颞区棘波癫痫多于 4～10 岁开始，青春期后自愈。原发性全身性强直－阵挛发作多从 11～17 岁开始，成年期多表现为部分性发作或继发性全身性发作。老年期以全面性强直－阵挛发作及部分性发作最多见。

2. 性别　一般认为癫痫患病率男女之间无明显差别，但近年来很多学者报道男性多于女性。刘焯霖（1988）统计了 19 875 例癫痫患者，其中男 12 197 例，女 7 697 例，男女之比为 1.58∶1。其原因可能与男性脑损伤的机会高于女性有关，也可能与女性患者就诊率较低有关。

3. 内分泌　性腺功能对癫痫具有一定的影响。在女性患者中，任何类型的发作通常在经期和排卵期加频。实验证明雌激素低落时和黄体酮急降时癫痫最易发作。全面性强直－阵挛发作及部分性发作常在青春期或月经初潮期开始发生，失神发作也可在此期转化为大发作。少数患者仅在经期前或经期中有发作，称经期性癫痫。多数学者研究表明，约 40%的癫痫患者在妊娠期发作次数增加。有作者报告 34 例癫痫患者的 84 次妊娠中，有 45%的癫痫患者发作频度增加，50%的发作无变化，5%减少。有的患者仅在妊娠期或围产期有癫痫发作，而妊娠前及分娩后无癫痫发作，称为妊娠性癫痫。妊娠性癫痫和经期性癫痫其癫痫发作系由于妊娠期或经期水钠潴留、电解质紊乱、精神紧张烦躁、内分泌改变和呼吸方式改变等引起的痫性放电活动有关。

4. 睡眠　癫痫发作与睡眠、觉醒周期有一定关系。有的多在白天发作，有的多在夜间睡眠中发作，对不同类型的癫痫其影响不同。如特发性全面性强直－阵挛发作常在晨醒

后发生，婴儿痉挛症也有类似现象。良性儿童期中央－颞部癫痫大多在睡眠中发作。颞叶癫痫常在日间表现为精神运动性发作，而在夜间发生强直－痉挛发作。此外，睡眠缺乏常会诱发发作。

5. 诱发因素 少数患者有明确诱因。所谓诱因指某种因素引起癫痫患者发作，而此因素对无癫痫的人不会引起发作。机体内外环境变化，有时可造成癫痫阈值一过性降低，而导致癫痫发作，尤其是原发性癫痫多见。

(1) 一般诱因 饮酒可促成全面性强直－阵挛发作和肌阵挛性发作，高热可引起热性惊厥及促成癫痫发作，过量饮水可诱发全面性强直－阵挛发作，哭泣（过度换气）容易诱发失神发作。睡眠剥夺可引起脑电图痫性放电及临床癫痫发作；过度疲劳容易导致各型癫痫发作；饥饿性低血糖可引起抽搐发作。某些药物本身就有诱发癫痫发作的作用，如贝美格、米帕明等；突然撤除抗癫痫药物往往促成癫痫发作，甚至导致癫痫持续状态；某些抗失神发作的药物如三甲双酮、乙琥胺可诱发全面性强直－阵挛发作，而苯妥英钠、苯巴比妥偶尔会诱发失神发作。此外，代谢紊乱、应激反应、过饱等都可以诱发癫痫发作。

医师常常利用这些诱发因素作为癫痫诊断的诱发试验，来提高脑电图诊断的阳性率。如常用的过度换气试验、贝美格诱发试验、戊四氮诱发试验、低血糖诱发试验、禁睡诱发试验及撤除抗癫痫药物诱发试验等。

(2) 特殊诱因 某些患者对某些特定的因素较为敏感，可诱发出脑电图异常和/或癫痫临床发作，称之为反射性癫痫。这些刺激对健康人是完全无害的，如高频闪光（电视、电影）、阅读、计算、味觉和触觉刺激、热水浴、内脏刺激（咳嗽、排尿、腹胀）等。某些患者在强烈的情感活动、精神激动、受惊吓、计算、弈棋等可促使癫痫发作。有时甚至想到某种特殊诱因或看到与该诱因相关联的某些事物时，皆可诱发癫痫发作。在过去未有癫痫史而带有遗传倾向的人中，连续数日的缺睡、过分的体力消耗、或重大的精神压力，也可引起偶然的一次大发作，称之为应激性抽搐，应区别于癫痫。

如诱因明确而且可以去除，不用服药即可以控制发作。如看电视引起的发作，不再看电视可以完全无发作。

（迟兆富 刘学伍）

第三节 发病机制

任何个体（人或脊椎动物）受到过强的刺激（如电休克，应用阈上剂量的致痫剂）均可诱发惊厥发作，但癫痫患者的惊厥阈低于正常人，以致于对健康人无害的刺激对癫痫患者足以诱发发作。

一、痫性发作的发生、传播和终止

（一）脑内发作间放电是癫痫发作的基础

神经元放电是神经系统的生理功能。神经系统具有复杂的调节兴奋和抑制的机制，通过反馈活动，使任何一组神经元的放电频率不会过高，也不会无限制的影响其他部位。其具体表现为维持神经细胞膜电位的相对稳定。例如在人体休息时，一个大脑皮质锥体细胞的放电频率一般保持在 1～10 次/秒之间。然而在癫痫病灶中，一组病态神经元的放电频

率可高达每秒数百次，并能导致其周围以及远处的许多神经元同步的放电。其原因不外乎是兴奋过程的过盛、抑制过程的衰减和/或神经膜本身的病理变化。

在症状性癫痫和实验性病灶中，中心部位的神经元坏死和缺失，而临近部位呈现神经元群结构紊乱，胶质增生，并可有血供障碍。受损神经元的树突缩短，其分支和棘突减少。电镜下见细胞体和树突上的抑制性突触也减少。

谷氨酸和天门冬氨酸是脑内最重要的兴奋性递质，其作用是使钠离子和钙离子进入神经元。在癫痫发作前，病灶中都发现这两种递质暂时性增加。

在发作间隙，病灶中有一部分神经元，其膜电位异常，在每次放电以后，不是恢复平静而是持续维持在去极化状态，称为去极化飘移，历时数十至数百毫秒后方转入超极化状态。这种缓慢转化活动符合钙离子进入细胞后的作用过程。将近发作时，去极化飘移后的超级化不再发生，代之以高频率的动作电位，并通过突触联系造成外围和远处的神经元同步放电。

发作间放电是局部脑区神经元群异常的同步去极化，阵发性去极化电位（PDSs）产生反映出比正常兴奋性突触后电位（EPSPs）大 5～10 倍的突触传递，其产生可能与下列因素有关：①对神经元兴奋性抑制的解除；②“起搏神经元”的存在，如海马 CA_3 区或大脑皮层 4、5 层的锥体细胞具有潜在性痫样放电的潜势，在急性致痫病灶中该类细胞高达 90%，其中 40%直接参与同步爆发放电，成为癫痫发作时放电的基础，而该类细胞在慢性病灶内仅占 5%～20%。这些细胞均有膜功能的异常。③局部突触回路的形成：包括非传统性突触间的联系，如短轴突、树突－树突间的异常放电、逆放电及非突触机制联系等，共同促进了同步化放电。

在阵发性去极化电位之后出现后超极化和病灶周围的抑制，反映了 GABA 系统及 K^+、Cl^- 等离子通透功能的改变。关于这些抑制因素最终仍被代替而导致癫痫发作的原因仍不详，NMDA 受体及 cAMP、cGMP 含量升高可能对延长阵发性去极化电位有一定作用。

（二）痫性活动的传播

病灶细胞群的高频重复放电，使其轴突所直接联系的神经元产生较大的兴奋性突触后电位（强直后易化作用），从而连续传播。但其范围尚决定于其他部位的抑制能力。痫性活动可能仅牵涉一个区域的大脑皮质而不再扩散，引起临床上的单纯部分性发作。它偶然在皮质突触环内长期转运，造成持续性部分性癫痫（Kojewnikow 综合征）。在中央前回或中央后回，皮质神经元可能通过放电后细胞外钾离子的增多而将兴奋过程传导到临近神经元，如此缓慢地局部扩散，造成临床上的 Jackson 癫痫。痫性活动时常由皮质通过下行投射纤维传播到丘脑和中脑网状结构，引起意识丧失，再由弥散性丘脑投射系统传布到整个大脑皮质，产生继发性全面性强直－阵挛发作。若起源于颞叶内侧或额叶眶部的痫性活动在边缘系统中播散时，则表现为复杂部分性发作。特发性癫痫开始即发生脑干网状结构和皮质间的联系紊乱，意识首先丧失。强直－阵挛发作通过丘脑系统向各处扩散。失神发作传至丘脑网状结构即被抑制。

（三）神经细胞内外离子分布异常可促进痫性放电扩展

神经元去极化时 Na^+ 内流，K^+ 持续外流，使细胞外 K^+ 浓度急剧升高；各类癫痫病灶内细胞外 Ca^{2+} 浓度显著下降而流入神经细胞及星形胶质细胞内，实验证明，细胞外 Ca^{2+} 减少对痫性放电的同步化扩散及发作使放电的保持具有重要作用，而细胞外 K^+ 的升高与

癫痫发作有直接的关系。将海马脑片孵育于高钾环境中诱发出同步化放电的高钾癫痫放电模型进一步证明了此观点。高钾癫痫放电特点为：当细胞外 K^+ 浓度升至 7～8.5mmol/L 时可诱发发作间放电，放电主要发生在海马锥体细胞区，细胞外可记录到频率为 1Hz，持续 50～100ms 的放电，首发部位在 $CA_{3b/c}$ 亚区，可播散到除 CA_4 区之外的所有锥体细胞亚群。若同时记录 CA_1 和 CA_3 区可显示发作间放电的同步化，若去除 Schaffer collateral afferent 通路，可消除 CA_1 区放电，表明 CA_1 区放电是由 CA_3 区突触传导的。大约 20%的脑片具在发作间放电和 CA_1 区自发性放电，CA_1 区放电特点为包括强直与阵挛相，是由 CA_3 区发作间放电激发，而在此期间 CA_3 区发作间放电频率及幅度不变。关于高钾促进癫痫放电的机制有研究认为，细胞外高钾诱导神经元部分去极化并降低 GABA 受体介导的抑制性突触后电位（IPSP），同时 K^+ 外流降低了后超极化（AHP）幅度及效应，加之 CA_3 区离子通道和电连接密度较高及反复性兴奋性突触联系，从而导致 CA_3 区神经元最先出现发作间放电，高 K^+ 可导致神经元肿胀，使细胞外间隙减小，增加神经元同步化放电。

（四）神经元回路对癫痫发作的扩展起重要调节作用

神经元回路与惊厥类型及惊厥的严重性和稳定性密切相关，通常的实验研究依赖前脑回路（边缘回路）及后脑回路区分惊厥类型，并探讨惊厥产生的机制。在啮齿类动物，前脑回路包括边缘结构和 area tempesta（AT），对边缘性惊厥是必须的；而后脑回路对产生强直性惊厥是必须的，黑质及其递质系统可影响两种类型惊厥的易感性。实验证实，在 AT 区只需用一次比其他脑区低 20～100 倍剂量的全身致痫剂即可导致癫痫发作，若先将 GABA 代谢抑制剂注入 AT 区再给全身性致癫剂，却只能拮抗前脑边缘系癫痫而对鼠最大电休克模型（MES）无效。AT 的药理学研究表明 NMDA 受体介导的兴奋性机制对 AT 的惊厥产生是必须的，如果在 AT 注射 NMDA 受体竞争性或非竞争性拮抗剂可拮抗卡因酸等诱发的惊厥，如以 7－chiorokynurenic acid 或 HA－966 可阻断甘氨酸位点，干扰了 NMDA 受体的传递，防止上述药物所致的惊厥。在 AT 若单纯去除 GABA 介导的抑制作用，而无 NMDA 受体介导活性则不足以导致惊厥。许多实验性动物模型也已证实黑质可影响惊厥的易感性，增加黑质中抑制性递质如在黑质（SN）注入 GABA 降解抑制剂或阻断由谷氨酸或其他肽类物质介导的兴奋性递质可预防或减弱由化学致惊剂、最大电休克、杏仁核点燃、声音刺激所致的癫痫发作，从而认为 SN 中 GABA 能神经末梢的传递，通过 $GABA_A$ 受体使 SN 成为一个限制各类癫痫扩展的“公共闸门”。前脑和中脑的某些重要结构与黑质存在着联系，并控制惊厥的易感性。纹状体是一主要传入性核团，而上丘是黑质传出的主要靶区，纹状体－黑质通路中抑制神经冲动占主要成分，因此纹状体内神经元兴奋时可将抑制性 GABA 递质传入黑质，达到抗惊厥作用，而从黑质传递到上丘的抑制性冲动可造成上丘神经元脱抑制，这种作用之所以有抗惊厥作用，推测可能是上丘某些神经元脱抑制后被激活，并投射到脑干网状结构干扰网状结构某些区域，使皮层神经元同步化放电不能形成。基底神经节回路在控制前脑区域皮层兴奋性及调节神经元同步化放电中起重要作用。

（五）神经元神经胶质细胞的保护机制失调可促进癫痫放电的扩散

胶质细胞的功能之一是调节神经元的离子环境。胶质细胞功能障碍与细胞外液钾离子浓度增高有关，这对于癫痫发作的开始是至关重要的。而钙离子内流可引起神经元去极化以及爆发性发放，钙离子拮抗剂可以消除神经元爆发性发放。钙离子通过神经元突触前膜的兴奋－分泌偶联及突触后膜第二信使调节神经元功能。在神经元间有两种 Ca^{2+} 通道电

流，即快、慢 Ca^{2+} 通道去极化电流。后者使慢 Ca^{2+} 通道开放形成去极化电流，当达到激活 Na^{+} 通道开放的阈电流时，形成 Na^{+} 内流。此时，激活快 Ca^{2+} 通道使之开放，使 Ca^{2+} 迅速内流。随后 K^{+}、Cl^{-} 通道开放，使 K^{+}、Cl^{-} 外流，进一步激活 $Na^{+}-K^{+}$ 泵使神经元复极化。而兴奋性氨基酸与受体结合，可以激活相关钙通道，使 Ca^{2+} 过度内流。造成神经元膜内外离子分布异常，导致神经元膜产生爆发性发放。

Na^{+}、K^{+} - ATP 酶可将细胞外 K^{+} 摄入细胞内。已证实在各类癫痫活动病灶中胶质细胞、神经元内 Na^{+}、K^{+} - ATP 酶的活性对细胞外 K^{+} 的急剧升高的反应速度显著下降，即使在痫样放电达到高峰时也如此，说明其细胞膜已失去清除 K^{+} 之功能；神经胶质细胞内该酶的功能异常可促进发作间放电的扩展，在癫痫灶周围脑内及发作时突触内的 Na^{+}、K^{+} - ATP 酶却有升高而抑制癫痫放电扩散。

脑内星形胶质细胞间存在缝隙连接（GJs），表达连接蛋白 43（CX_{43}）。实验证实通过 GJs，电偶联可参与脑内 K^{+} 在细胞间的运动。星形胶质细胞 Ca^{2+} 流可通过钙依赖程序如膜转运机制分泌神经活性物质，激活酶等影响神经元行为。使用谷氨酸可导致 Ca^{2+} 在星形细胞中增加并可产生兴奋状态；也可改变海马脑片中谷氨酸能神经元的改变。使用 GJs 通道阻断剂证实 Ca^{2+} 流的这种传播是由 GJs 调节的。联合使用免疫细胞化学、分子生物学及电生理方法在体外脑片或脑细胞培养中已证实星形及少突胶质细胞均可表达各类谷氨酸受体。膜片钳及分子生物学也证实角质细胞表达的神经递质受体并不是细胞培养中的人工伪差。近期研究还表明，激活胶质细胞 Glu 受体不仅可改变其他膜通道如 K^{+} 通道，还可将信号转移至细胞核，启动 Ca^{2+} 依赖的基因转录程序。这些与神经胶质细胞功能相关的因素，神经元与胶质细胞相互作用等都是与癫痫发病密切相关。

（六）癫痫发作自行停止与内源性抗痫物质有关

癫痫发作终止与神经元的能量消耗无关，而主要由于各梯层的抑制作用，包括癫痫灶周围抑制性神经细胞的活动，胶质细胞对兴奋性物质的回收，以及病灶外抑制机构的参与，后者包括尾状核、黑质网络区和小脑。此外，癫痫发作后脑内 β 内啡肽、胆囊收缩素、腺苷、次黄嘌呤及其他未知的二肽等迅速大量释放，可减低神经元兴奋性而产生反拗期，提高下一次的发作阈，故称为内源性抗癫痫物质。腺苷在脑内通过海马的 A_1 受体和大脑皮层的 A_2 受体调节腺苷酸环化酶活性，含量增高时可抑制神经元自发放电及兴奋性突触后电位。

最近研究发现，癫痫发作后脑内 GABA、内源性白细胞介素 1 受体拮抗剂、神经营养因子含量增加，这些因子具有拮抗神经元兴奋和营养保护神经细胞作用，在抑制惊厥发展及减低惊厥造成的神经元损伤中发挥作用。

二、癫痫免疫学研究

Walker（1969）首先提出免疫机制参与癫痫灶的形成假说。1968 年，Bowen 等用直接荧光抗体法证实癫痫动物血清中存在抗脑组织抗体，并认为冷冻动物的局部脑皮层可产生循环性抗体。全身输入脑抗体，若血脑屏障完整，则不引起癫痫样活动。如某种因素使血脑屏障破坏，此时再输入脑抗体，就会引起癫痫发作。1972 年 Lim 用人工颅压增高及局部冷冻法造成动物癫痫模型，用补体结合法测定实验前后血清中脑抗原含量，发现实验后脑抗原含量明显增高，并可测出抗脑组织抗体。若将此抗体注入鼠、猴的脑室或皮层内，可

引起反复的癫痫发作，并在脑电图上记录到癫痫样放电。研究表明，癫痫灶有突触后膜的破坏，释放自身脑抗原，产生脑抗体。脑抗体作用于突触，封闭突触的抑制性受体使神经冲动更易扩散。癫痫患者脑自身抗体的检出率为 26.4%，健康人仅为 3.8%，国内报道癫痫患者检出率达 42.3%。

后经实验证实下列事实表明癫痫发作与免疫有关：①将氢氧化铝注入动物海马和尾状核而致癫痫灶，当脑组织破坏放出抗原时则产生相应的抗体，将此抗海马和尾状核抗体注入动物体内，可分别引起海马和尾状核放电，说明此异常放电是抗体对脑组织特异性抗原作用的结果；②在动物一侧皮层注射异种蛋白引起癫痫发作，过一段时间后对侧皮层也出现同样放电，过去曾认为此乃胼胝体传播所致。但在实验前切断胼胝体，对侧皮层仍发现放电灶的产生，说明是某种体液因素造成的这种结果，而这一体液因素可能就是抗脑组织抗体。若注射前把抗体血清用脑抗原加以吸附，再注入动物的大脑皮层则不引起放电，证明此抗体是针对脑组织的；③用鸡蛋白致敏猴脑后，猴发生抽搐，这可能是由于脑的癫痫病灶局部有突触后膜破坏，释放出自身抗原，用免疫荧光检查可证实该区有抗突触后膜抗体存在。现已从癫痫患者血清中检测出抗乙酰胆碱受体抗体、抗突触后膜抗体等。

此外，癫痫患者 IgA 降低常伴有分泌型 IgA 缺乏。有作者认为，癫痫患者本身有 IgA 缺乏，但也有作者认为，癫痫患者血清 IgA 降低并非癫痫本身引起，而是与服用苯妥英钠类抗癫痫药物有关。而癫痫患者血清 IgG、IgM 的变化尚无定论。

三、电生理异常

上述机制最终表现为电生理异常。癫痫性神经元有以下特点：①自发和持续的爆发性发放，可能系通过突触作用受外来的影响所致；②电兴奋性增强；③与正常皮层比，有持续性皮层表面负相电活动；④静息电位因突然去极化产生高频冲动达 700～1 000 次/s；⑤可在与之有突触联系的部位产生继发性癫痫灶。

神经元内微电极的应用对膜电位的异常有更进一步的了解。癫痫灶内的神经元有爆发性去极化偏移（paroxymal depolarization shift，PDS）现象。即神经元反复去极化，引起高频（500Hz），高波幅（70～85uv），持续时间长达 0.5～1.0ms 的发放。广泛同步性 PDS 合并有棘波发放，可以在皮层表面或头皮记录到这种棘被。

另一个重要的电生理异常是神经元的同步化发放。这种同步化现象起源于皮层下，胼胝体也起一定作用。同步化的原因有：①重复性突触及非突触性机制，特别是通过重复性侧支及正相反馈机制；②传入纤维逆向触发；③通过细胞外间隙大电流的神经元间相互作用；④细胞外液离子浓度的改变；⑤神经元间电偶联；⑥神经递质的弥散性释放。

这种同步化发放达到一定的程度和扩散至一定范围就可以表现为脑电图的爆发及临床发作。

四、细胞电生理

近年来，由于癫痫手术切除的脑组织，能用脑片方法做各种神经电生理检查，对癫痫的机制有了更进一步的了解。

在人类的癫痫脑组织，主要是新皮层和海马，脑细胞的内部细胞性质，如静止电位、活动电位、细胞膜电阻等，与正常脑细胞并没有什么差别。此外，兴奋抑制机制不但没有

消失，反而有增强的趋势。免疫组织化学检查显示，GABA 细胞数目未减少；神经电生理检查显示，GABA 作用引起的抑制性突触后电位（IPSPs）不但存在，而且可以导致同步化神经突触活动。令人意外的是，只有一部分的脑细胞有不正常的反应趋势，即传入刺激引起的反应呈现阵发性放电方式，而正常脑细胞通常只放电一次。此种阵发性的放电似乎表示正常兴奋性突触活动在癫痫区域较为加强并延长。偶尔有一些细胞会有全或无的持续放电。因此，在人类癫痫脑组织记录到的癫痫放电现象，可能表现为 GABA 的抑制系统功能有轻微的减弱。

兴奋性氨基酸在人类癫痫中所扮演的角色也被探讨。NMDA 本身会引起癫痫放电，也可以对抗由荷包牡丹碱和传入刺激引起的阵发型放电。在新皮层和海马的癫痫脑组织，NMDA 受体的分布一般集中在皮层上层，但是在癫痫新皮层，NMDA 受体则广泛分布于皮层各层。此种 NMDA 受体的不正常分布，有可能导致皮层脑细胞的不正常放电。

在人类癫痫的海马区，苔状纤维呈现强劲的发芽，其纤维一直延伸到齿状回的内分子层。在颗粒细胞层的兴奋程度，似乎与苔状纤维发芽的广泛分布有关。此外，阵发性放电的细胞注射染料后，发现其树突分支延伸到内细胞层，表示细胞的痫性放电与苔状纤维发芽有密切的关系。

从以上的神经细胞电生理研究发现，在人类的癫痫组织，GABA 细胞的数目并没减少，但是其抑制功能有些减低。因此，IPSPs 的出现率减低，甚至低浓度的 GABA 阻断剂也可以导致阵发性放电。此外，由兴奋性氨基酸化学递质产生的 EPSPs，在人类癫痫组织其性质可能改变。脑细胞的持续性放电，通常由较持久的 EPSPs 引起，而不是由阵发性去极化电位产生。因此，人类的癫痫区域没有呈现高兴奋性状态，相反的，往往呈现低兴奋状态。如由电刺激产生的后放电阈值较正常脑细胞高；癫痫区域大部分的脑细胞没有自发性放电活动，有自发性放电活动的细胞其放电率也不高。此外，癫痫区域的脑细胞往往比较容易产生一群细胞同步化活动和形成反复性抑制回路。这两种细胞放电机制，可能是细胞发作间放电相当重要的控制机制。电生理所显示的发作间低兴奋状态，与 PET 和 SPECT 看到的低血流和低代谢表现相当吻合。

五、生化改变

从癫痫手术切除的脑组织其生化变化，因不同报告的资料相差很大，很难下定论。另外，这些生化变化是癫痫形成和发作的因素，还是癫痫发作的后果，目前也不清楚。其主要原因是，生化检查无法得到正常的脑组织作对照，并且这些检查通常在体外测量。患者服用抗癫痫药物也可影响脑内生化的状态。

抑制性氨基酸 GABA 在癫痫区域的含量，有上升、下降和不变的报告最近微透析检查显示，海马癫痫区域的 GABA 含量在癫痫发作时增加，在癫痫发作间减低。癫痫区由谷氨酸引发的 GABA 释放也减低。此种减低可能产生内在的抗癫痫作用。至于兴奋性氨基酸，如谷氨酸和天冬氨酸，在海马癫痫区域的含量一般增加，尤其是在发作时放电的部位和癫痫发作前的时刻。NMDA 反应和 NMDA 受体结合，在癫痫区域皆增加。另外，甘氨酸的含量在癫痫区域也增加。一般认为，谷氨酸和甘氨酸含量的增加可能与癫痫发作的传播有关，而谷氨酸对癫痫发作的启动起作用。

儿茶酚胺是脑中的抑制性化学递质。在癫痫区域，这些化学传导物质和其代谢产物可

能有变化，一般是增加。但这些变化与癫痫的易感性、癫痫发作及癫痫传播的关系还不清楚。在神经肽方面，生长抑素含量在癫痫区域增加，但是含此物质的脑细胞则减少。另外，胆囊收缩素在癫痫区域含量减少，可能表示癫痫发作会释放胆囊收缩素。腺苷可能具有调节抑制机制的功能，因而影响癫痫发作的传播和终止。在癫痫区域，腺苷受体结合消失或数目减低，但是在癫痫发作后，腺苷大量释放，可能因此终止癫痫发作。

可诱导的转录因子和生长因子在人类癫痫的变化最近也有报告。在海马的癫痫区域，癫痫发作时会诱导转录因子、神经生长因子和其受体。这些因子对颞叶癫痫的产生和细胞死亡可能有重要影响。另外，在癫痫发作期间，乙酰天门冬氨酸的含量减少；在癫痫发作时，乳酸含量则增加，癫痫发作可能因此而终止。

六、GABA与癫痫发病关系密切

中枢神经系统兴奋性和抑制性递质保证神经元功能的正常运行。γ-氨基丁酸（GABA）是主要的抑制性递质，与突触敏感性的快速变化有关。神经元有GABA结合位点，GABA与之结合可增加Cl^-的通透性，使细胞膜电位处于稳定静息电位水平，因而减弱了突触对兴奋性输入的反应。正常人脑内GABA浓度为2～4umol/g，如降低40%即可导致惊厥发作。癫痫患者及动物模型的脑内及脑脊液中GABA浓度均低于正常。其降低的程度与发作持续时间及强度有关。当发作时GABA浓度下降，缓解期增高。降低GABA活性可引起惊厥，如用荷包牡丹碱抑制GABA受体，即防己毒素内酯抑制$GABA/Cl^-$载体，抑制GABA合成酶谷氨酸脱羧酶均可引起惊厥发作。提高GABA浓度可以防止癫痫发作，GABA类似物如THIP对动物模型有广泛的抗癫痫作用。很多抗癫痫药通过不同途径提高GABA活性达到抗癫痫的目的。如丙戊酸盐通过抑制GABA代谢或增强GABA中介的突触后抑制起作用，而氨烯已酸（Vigabatrin）抑制GABA转氨酶使GABA浓度增高起到抗癫痫作用。

实验证明，人类或动物癫痫灶中呈阳性γ-氨基丁酸（GAD）免疫反应的神经末梢密度减低，GAD的活性及GABA受体结合率下降。如在杏仁核点燃大鼠细胞外GABA水平降低60%～70%，在人及动物癫痫组织中，谷氨酸诱导的GABA释放减少，并且神经元或胶质细胞GABA转运降低48%。各种化学致痫剂均导致安定-GABA受体离子通道复合体的功能失调。由于GABA所介导的抑制系统在中枢神经系统中的分布广泛，因此，抑制系统的功能障碍可能是癫痫起源的原因之一。经典的抗癫痫药物主要通过调节GABA受体或增加该递质浓度产生抗癫痫作用。使用GABA拟似剂如氨柳双胺，GABA受体激动剂muscimol，GABA代谢抑制剂GVG或介导内源性GABA-安定受体复合体相互作用的药物gabapentin均可拮抗癫痫发作。GABA系统在发育过程中，其发挥抑制作用是渐进的，有脑区特异性。如在未成年鼠给予$GABA_A$受体激动剂有致痫作用，而在成年则具有抗惊厥作用，这提示GABA抑制系统的抗痫机制在幼年所起的作用较小。目前认为，当黑质中GABA升高后，只有存在GABA能神经末梢的区域才显示抑制癫痫发作之效，并且不一定总是抑制兴奋性，亦可产生脱抑制，这取决于作用的解剖部位。损毁黑质中GABA传递并不促进惊厥。Snead等（1984）证实，过度激活GABA系统可因抑制过度而产生失神癫痫。海马的抑制性中间神经元，GABA作用类似于兴奋性神经递质，因此，GABA能神经元间反复联系可诱发中间神经元兴奋。

七、NMDA敏感的兴奋性氨基酸受体与癫痫有关

在癫痫的动物模型中兴奋性递质谷氨酸、天门冬氨酸的合成及释放均增强，NMDA（N－甲基－D－天门冬氨酸）受体活性增高。放射自显影，电生理及生物化学均证实在遗传性或获得性癫痫中兴奋性氨基酸受体增多或活性增强。尤其是NMDA受体在癫痫中起关键作用，激动NMDA受体产生神经元同步性发放。NMDA受体拮抗剂可阻断多种实验性癫痫的产生和扩散。但有引起刻板式行为的不良反应，因而临床应用受到限制。

谷氨酸（Glu）导致的神经元兴奋活动是由其不同的亚型受体介导，其中NMDA受体是一个受体/通道复合物，其上存在着多个功能性调节位点，其中包括：①NMDA类激动剂结合位点；②非竞争性拮抗剂位点；③Mg^{2+}结合位点；④聚胺结合位点；⑤甘氨酸结合位点；⑥此外还包括Zn^{2+}和H^{+}结合位点。通过对NMDA受体结合位点的研究，目前认为，至少可通过三种药理学途径阻断NMDA受体反应。包括竞争性、非竞争性NMDA受体拮抗剂和竞争性甘氨酸位点拮抗剂。这些受体结合位点相应拮抗剂的发现为治疗与NMDA受体有关的神经系统疾病提供了新的方法与途径。目前，谷氨酸释放阻断性药物Lamotrigine已试用于临床，其机制为阻断突触前Na^{+}通道降低谷氨酸过度释放，主要治疗全身性强直阵挛惊厥和失神性惊厥。

在正常生理状态下，NMDA受体可调节神经元的存活、发育及分化；神经元回路和细胞结构；以及神经元活性依赖的可塑性－LTP等作用。研究发现发育中的年龄依赖的NMDA受体的发育特点与惊厥易感性的产生密切相关。放射性配基及电生理实验证实，在动物发育的不同时期，脑内NMDA受体密度有明显变化、一般而言、NMDA受体密度在幼年期高于成年，并在出生后2～4周内出现一过性高峰期。如在大鼠海马CA_1区NMDA受体对［^3H］－Glu的结合力从出生后第4～13天间迅速上升，超过成年2倍，第28天逐渐降至成年水平，在人脑中NMDA受体发育亦表现相同模式，前脑皮层在出生后1～2年，该受体发育达高峰，10岁后每10年以9%速率递减。NMDA受体发育过程中的短暂超射可能是该受体调节神经元发育的可塑性及惊厥易感性产生的基础。Schoepp等（1990）报道动物CNS对NMDA的敏感性随发育时间不同而变化，腹腔内注射NMDA（ED_{50}1.7～5.6mg/kg），在出生后第7～12天的大鼠最敏感，可出现全身强直－阵挛性癫痫发作；生后第18天以后的大鼠则敏感性下降。若在大鼠海马CA_3区灌注NMDA，生后第1天大鼠CA_3区即可出现痫样放电；生后第2周左右放电达高峰。此外，发育中的一些其他生理因素亦可促进惊厥的产生及在脑中扩散。在幼年时Mg^{2+}对NMDA受体的阻滞作用很弱，聚胺结合位点敏感性则增高，这些皆可使发育脑中的NMDA受体敏感性增高，从而增加对惊厥等疾病的易感并易造成脑损伤。NMDA受体拮抗剂对以下实验性癫痫动物模型有阻抗作用：①声源性或光敏性遗传性癫痫易感模型；②不同的化学致惊剂造成的癫痫模型；③电刺激癫痫模（最大电休克、点燃）。目前越来越多的实验证实兴奋性氨基酸及NMDA受体与惊厥产生有关：①兴奋性氨基酸具有强的致痫作用；②局部注射兴奋性氨基酸可通过NMDA受体类似癫痫患者的脑内急、慢性形态学改变；③NMDA受体拮抗剂具有抗惊厥特性，并能阻抗癫痫造成的形态学改变；④NMDA受体参与癫痫灶的构成。

实验研究证实，在癫痫模型中，脑内兴奋性突触形态及功能敏感性都发生改变。放射自显影、电生理及生物学等方面的研究表明，遗传性或获得性癫痫中，兴奋性氨基酸受体

在脑中有增加或活性异常。如在点燃模型中，NMDA、海人藻酸（KA）或氨基－3－羟基－5－甲基－4－异恶唑丙酸（AMPA）受体密度都有改变，其齿状回颗粒细胞的对外源性激动剂刺激产生的突触反应增强，海马的 CA_3 亚区锥体神经元去极化反应增加；同时发现癫痫灶中 NMDA 敏感性的增加，不仅在获得性癫痫而且在大鼠自发性失神惊厥中亦有发现，表明 NMDA 受体敏感性的增加可促进痫样放电。近期文献报道膜片钳对单个齿状回颗粒细炮的 NMDA 受体通道研究证实，在点燃过程中，NMDA 受体通道开放时间延迟 7.1 毫秒，爆发放电时程、频率皆发生改变，对 Mg^{2+} 敏感性较对照组下降 10 倍。这表明 NMDA 受体不仅参与点燃性惊厥的形成，而且对已点燃后的神经元可塑性起调节作用。

有作者认为，中枢神经系统神经元对 NMDA 敏感性增加的分子基础可能是有新一类 NMDA 受体亚型的表达。在点燃动物的海马 CA_3 区突触膜对［^{3}H］CPP 结合增加 150%，而对［^{3}H］CGS19755 却无亲和性，这种新的 NMDA 受体可能是对 NMDA 或 Glu 敏感性增加的基础。Pratt 等（1993）在其研究中发现快速海马点燃模型中，NMDA 受体的各种亚基 mRNA 表达发生改变，如 NMDA 受体亚基 1（NR_1）mNRA 在完全点燃 2 小时内未改变，4 小时表达量增加，随后下降；NR_{2A}、NR_{2B}mNRA 的水平在点燃 4 小时后增加了 102% 和 46%。由于 NR_1 亚基广泛分布于全脑，且是构成功能性 NMDA 受体所必需的，其变化势必影响全脑 NMDA 受体。而 NR_{2A}、NR_{2B}亚基 mRNA 表达的变化也会影响不同区域的 NMDA 受体。由 NR 新构成的完整的 NMDA 受体在其结构、分布、特性等方面可能发生改变。这种变化可能参与了与惊厥发生有关的区域神经元联系、突触重建的长程改变，并可能是造成癫痫易感性的基础。研究结果表明，惊厥后 NMDA 受体激活，一方面造成特定脑区神经元死亡，另一方面促进病理性神经纤维发芽，突触重建，构成新的神经网络。这也许是癫痫易感性及慢性癫痫形成的机制。NMDA 受体拮抗剂可预防、阻止癫痫的形成与发展。有研究者认为，此类药物可成为难治性癫痫的良药。

八、神经肽可促进或拮抗癫痫产生

神经肽与癫痫的关系也十分密切。发作后 1～2 小时脑内 β－内啡肽明显增高，发作间期（发作后 1～4 日）恢复正常。灵长类及大鼠脑室内注射吗啡或甲硫氨酰脑啡肽、亮氨酸脑啡肽可导致惊厥发作，β－内啡肽可引起边缘系统发作。阿片拮抗剂钠络酮可对抗上述作用。但临床应用效果不佳。

人类及动物大脑皮层及海马等区域存在神经肽和经典神经递质如“肽－GABA”等共存的神经元群，并且相互作用共同调节脑内兴奋与抑制。各类阿片肽受体激动剂注人动物脑内均可导致惊厥发作和 EEG 痫样放电，但小剂量 β 内啡肽注入脑室却可抑制发作。ACTH 在临床对婴儿痉挛有特效。脑肠肽中，CCK 可促进，而生长抑素却可抑制脑内 GABA 的释放，CCK 可抑制谷氨酸或 NMDA 导致的钙离子浓度的升高；而阿片肽却可促进钙离子浓度升高，从而各具有抑制或促进癫痫的作用。迄今虽未肯定人类癫痫与神经肽的实际联系，但提供了用肽类替代治疗癫痫的新思路。

九、离子转运、膜蛋白、脂类基质与癫痫产生的关系

在突触膜蛋白中，有些磷酸化依赖系统与癫痫的产生有关，如 cAMP 依赖的蛋白激酶、Ca^{2+}－钙调素刺激蛋白磷酸化，包括受体、通道蛋白及胞液 C 激酶等。动物实验证

实，各类癫痫发作可促进不同的膜蛋白磷酸化，与脑内 cAMP 的升高相平行；而点燃模型及 Totterer 小鼠则表现为磷酸化减少，最终均可导致突触前后膜内钙离子含量的变化而影响神经兴奋性。

十、细胞因子与癫痫发生的关系

在正常生理情况下，脑内血管内皮细胞、小胶质细胞、星形细胞和神经细胞均具有合成白细胞介素－1（IL－1）的能力，IL－1 根据其分子和等电点分为 IL－1α 和 IL－1β 两种亚型，均与 IL－1 受体结合。IL－1 可促进花生四烯酸和一氧化氮（NO）的合成，这两种物质是谷氨酸兴奋性作用的细胞内信使，同时 IL－1 也可通过抑制突触前膜再摄取机制促进谷氨酸的释放。最近，有文献报道 IL－1 促进谷氨酸释放的作用可被阿片受体拮抗剂钠络酮部分阻断，提示 IL－1 的这一作用可能与阿片受体有关。IL－1 同时具有促进新生大鼠大脑皮层细胞钙离子内流的作用，可被电压依赖性或受体门控钙离子通道阻断剂 nifedipine 和 MK－801 部分抑制，提示 IL－1 所致的钙离子内流与上述两种钙离子通道开启有关。上述结果支持 IL－1 促进 NMDA 受体激活，并介导细胞内游离钙离子浓度增加，使神经细胞兴奋性增高的观点，故认为 IL－1 可能作为神经递质而参与了癫痫的发生。但也有人认为，IL－1 作用于神经元可增加 GABA 源性抑制作用，并能抑制戊四氮诱发的惊厥，增加 CA_1 锥体细胞突触后抑制作用。

十一、癫痫发生与即刻早期基因表达的相互关系

即刻－早期基因编码各种转录因子，这些因子在将细胞外信号最终转至细胞及突触可塑性的变化的表型的持久性改变的过程中起中心作用。如 c－fos、c－jun 及其基因家族，以及编码锌－脂蛋白的 zif268 等。在正常 CNS 中这些即刻早期基因的表达很低，当神经细胞被激活后，可系列性改变即刻早期基因 mRNA 表达及蛋白质合成，再进入核内调节含有 AP－1 的靶基因表达。通常在刺激后 8～12 小时发生以上反应而不造成神经元损伤。不同的癫痫模型及动物发育的不同时期其脑内即刻早期基因表达的区域及程度不同。如在卡因酸注射导致癫痫持续状态后 16～24 小时，c－fos mRNA 表达在海马脆弱区，尤其是 CA_3、CA_1 区锥体细胞仍显著增强；但戊四唑所导致的惊厥则无此表现。遗传性听源性癫痫易感动物脑中惊厥发作前后即刻早期基因表达的变化均以皮层下、下丘等区最为显著。因此，可以即刻早期基因或蛋白产物作为标志，用以探讨各类动物癫痫发生发展的神经传导通路。C－fos、c－jun 还参与一些神经肽类基因转入的调控，如应用 c－fos/c－jun 反义寡聚核苷酸，可以改变神经细胞培养中的 IL－1 诱发的内源性阿片肽的基因表达和肽分泌。近年有报告证实，鼠脑中长时程即刻早期基因 mRNA 表达可能与海马迟发性神经元死亡有密切关系。

十二、神经营养因子与癫痫发生发展的关系

神经营养因子的作用不仅限于对发育中的特殊神经细胞群程序性细胞死亡的保护，还可影响突触活动及调节神经网络的功能，BDNF 或 NT_3 在海马神经元培养及脑片中可快速增加细胞内钙离子浓度，从而促进神经递质释放，增强神经元兴奋性活动。已知癫痫病灶中既有细胞死亡，又有病理性神经纤维发芽、突触重建，构成新的神经网络，同时伴有神

经营养因子的增加。

增加细胞外 K^+ 浓度或谷氨酸激动剂导致海马神经元去极化后，可同时伴有神经营养因子、某些神经肽及即刻早期基因的高表达。有作者认为，这些与惊厥后神经元可塑性、神经网络重建及长期惊厥易感性的形成有关。若预先以神经营养因子 NGF 抗血清中枢给药，可延迟杏仁核电点燃的发生。近年来有人证实，当给正常成年动物脑内应用神经营养因子，部分动物出现惊厥发作。因此，神经营养因子有保护与促进惊厥的双重作用。

十三、GABA 转运体与癫痫

GABA 是脑组织内主要的抑制性神经递质，其细胞外水平的维持与 GABA 转运体密切相关。GABA 转运体又可以进行逆转运，从而增加突触间隙的 GABA 含量，加强 GABA 的抑制作用。可见，GABA 转运体对调控细胞外 GABA 的浓度及作用时程发挥着重要的作用。GABA 转运体与癫痫发作及其敏感性形成有关。有研究表明，颞叶癫痫患者存在 GABA 转运体功能障碍，GABA 转运体功能障碍可能是颞叶癫痫发生的重要原因之一。当神经元高频放电、抽搐发作时，谷氨酸作用于受体，启动逆转运，增加突触间隙内的 GABA 含量，加强 GABA 的抑制作用，从而对抗谷氨酸的毒性作用。但是，颞叶癫痫患者，由于转运体数量下降，使逆转运受到限制，因而不能迅速增加细胞外的 GABA 浓度，使突触间隙内的谷氨酸与 GABA 比例失调，兴奋作用增强，抑制作用减弱，导致癫痫发作并得以维持。Mathern 等人对颞叶癫痫患者的研究发现，其硬化海马确实存在 GABA 转运体的功能障碍。以上资料表明，GABA 转运体与癫痫的病理过程密切相关。抑制转运体对 GABA 的摄取，就可以加强 GABA 的抑制功能，从而对抗癫痫发作。

十四、环核苷酸在癫痫病理生理机制中的作用

在癫痫的发病机理、病理生理中，cAMP、cGMP 起重要作用，cGMP 无论在电离子导入大脑内，还是药物诱发癫痫后出现升高均表明 cGMP 在致痫中有重要作用。而 cAMP 的作用中似乎有两种相反的理论，一种认为是 cAMP 有抑制癫痫作用，一种认为是 cAMP 有致痫作用。是否与 cAMP 在参与脑内神经递质的第二信使方面有多途径有关，其具体作用机制尚有待探讨。

（刘学伍　迟兆富）

第四节　组织病理学

一、原发性癫痫的病理学改变

研究表明并非所有的原发性癫痫都缺乏病理改变，目前已确认的三种主要病理改变是微小退行性变、损伤的继发改变及弥散性神经元脱失和胶质化。这些改变可能是癫痫的继发改变，也可能是癫痫的外因。

（一）海马硬化

海马硬化（hippocampal sclerosis），又称阿蒙角硬化（Ammon horn sclerosis，AHS）或颞叶内侧硬化（mesial temporal sclerosis），其病变主要为神经细胞的消失及胶质细胞和纤维的增生。但从组织学上可以发现，硬化病变常不限于海马，也波及旁海马回、杏仁核、海马

钩和颞叶髓质等。海马硬化与颞叶癫痫的关系，究竟海马硬化是颞叶癫痫的原因还是结果，也是临床学家和病理学家探讨的焦点。海马，又称阿蒙角（Ammon's horn），属古皮质，其神经元分三层，即分子层、锥体细胞层和多细胞层。组织学上可将人锥体细胞分三段，即：①梭曼（Sommer）段，或称 CA_1 或 H_1 段，此段的神经元对缺氧和低血糖极为敏感；②抵抗段，亦即 CA_2 或 H_2 段，此段对缺血缺氧的耐受力较强；③终板，即 CA_{3-5}或 H_{3-5}；④CA_4 段紧靠齿状回，且部分与齿状回融合。癫痫时海马各段病变及其程度通常有三种类型：（a）神经细胞消失和胶质细胞增生在 CA_1 段和 CA_{3-5}段最为严重，是最常见的类型；（b）波及 CA_4 段和齿状回；（c）波及 C_2 段，受累最轻。Corsellis 称此为典型的海马硬化的特点。也有仅见于终板的终板硬化。少数病例海马各段神经元几乎全部消失，称为全阿蒙角硬化。Bruton（1984）观察了 249 例颞叶癫痫患者的颞叶切除标本，107 例有海马硬化，其中 57%为典型的海马硬化，40%为全海马硬化，3%为终板硬化。

（二）海马区苔状纤维发芽

在人类癫痫的海马区，苔状纤维呈现强劲的发芽，其纤维一直延伸到齿状回的内分子层。在颗粒细胞层的兴奋程度，似乎与苔状纤维发芽的广泛分布有关。此外，阵发性放电的细胞注射染料后，发现其树突分支延伸到内细胞层，表示细胞的痫性放电与苔状纤维发芽有密切的关系。

（三）微小退行性变

在癫痫患者软脑膜下可观察到呈串状排列的神经细胞和神经胶质分子层神经细胞密度增加及小脑蒲氏细胞萎缩等。这些组织学改变可以反映出本病的遗传因素或是与癫痫发病有关的可致形态学改变的外源性病理过程。癫痫灶内神经元的树突可看到各种改变，如树突棘消失，表面变光滑，树突分支减少，出现曲张等。树突上的突触数目明显减少，从而进入神经元的冲动减少（传入神经阻滞）。当有传入神经阻滞时，突触受体的敏感性增加，从而神经元自发性电活动增加，产生重复放电。或许树突的改变可能是癫痫反复发作的结果。

（四）皮质的改变

1. 异常细胞　形态上为双极神经元，横在切线层，或在切线层内有类似神经母细胞的细胞。有时可在大脑皮质各层或白质内见有一些异常的大细胞。

2. 大脑皮质边缘的胶质纤维增生　多位于 H_1 或延人 H_2、H_3 层。它们可能是继发于皮层内神经细胞的坏死。

3. 皮质的结构改变　病变可以是局灶性的或仅影响皮质二、三层，脑沟深部尤其易受损，可呈层状坏死和胶质瘢痕，常见于距状裂区，严重者可延及整个脑叶或大脑半球。

4. 大脑皮质外的病变　如小脑皮质的萎缩、丘脑（尤其是它的外侧核）的缺氧性坏死和萎缩、齿状核和豆状核的胶质瘢痕。

（五）发作所致的继发性改变

这主要是指慢性癫痫患者脑的组织学改变，即癫痫发作之后继发性组织学改变。例如颞叶内侧硬化、皮层或皮层下神经细胞脱失等。

（六）神经元脱失和胶质增生

大约有 80%原发性癫痫患者脑有组织学改变，多数病变仅限于海马 Ammon 角（50%～60%）和小脑（45%），严重者还可累及丘脑（25%）、大脑皮质、杏仁核及其附近皮

质、脑干的下橄榄核。尽管部位不同，但基本病理改变是相同的。海马病变以 Sommer 氏段 CA_1 和 CA_2 最为严重，齿状回内小而密集排列的神经元亦明显减少，甚或出现肉眼可见的萎缩。小脑除蒲氏细胞显著减少外，星形胶质细胞或 Bergmann 胶质细胞增生，可累及双侧大脑半球或全脑。丘脑病变是散在的非对称性和无解剖选择性的。凡是累及海马者，几乎均有其他脑区的病变。

二、继发性癫痫的病理学改变

继发性癫痫的病理改变可以分为两类，一种是原发于病因的改变，另一种是继发癫痫后的脑损害，继发性癫痫经病理证实的病因大致可分为三大类，第一类为中枢神经系统炎症（包括后遗症）及感染性脑脊髓病；第二类为脑（心）血管病，大部分为血管畸形或动脉瘤破裂出血；第三类为颅内占位性病变，包括脑瘤和炎性包块，以上三类病因均有其相应的病理改变。继发于癫痫后的脑损害可分为二类：一为急性改变，多见于癫痫持续状态；二为慢性改变，多见于长期未控制的全身性发作。前者主要表现为大脑皮层细胞的分层坏死及严重的局部缺血性改变，特别是第三层的锥体细胞大量脱失，海马的锥体细胞也同样大量脱失（主要是 H_1 及 H_3），小脑 Purkinje 细胞也大为减少或显示局部缺血性改变。大脑皮层、海马、小脑 Purkinje 细胞的病变有时并不一致，有的皮层病变重，而海马病变轻微，有的以小脑 Purkinje 细胞改变最突出。此外，间质均有明显的水肿、充血，存活时间较长的病例于细胞脱失附近的胶质细胞增生，主要是星形细胞，有时也出现杆状细胞。以急性脑缺氧为病因的癫痫在病理上何者为原发病变，何者为继发性脑损害难以区别。Maldrum 归纳了各家学说，提出从细胞水平上癫痫的基本病理改变包括：脑及脑膜的瘢痕组织、血液或铁离子的作用，某些具有抑制功能的神经元的丧失及纤维型星形细胞的增生，以及某些酶的缺陷。但事实上，并非所有脑部的瘢痕都引起癫痫发作，起直接作用的仍是局部或全身生化物质的异常或异常放电，但不能低估这些病灶对癫痫的发作所起的作用。因为切除这些病灶，常可中断临床发作。

三、癫痫持续状态的病理学改变

对动物模型癫痫状态的研究显示，心血管功能良好，血氧供应良好的动物，在发生癫痫持续状态 2 小时后，仍会导致大脑皮质（Ⅲ～Ⅳ层）、海马（CA_4 和 CA_1 处锥体细胞）及丘脑（室旁核）部位的中度神经元坏死。最新研究显示，痫性损伤与组织缺氧无关。组织损伤的发生取决于局部代谢率的高低。如代谢率较高的海马和大脑皮层容易发生痫性脑损伤，而代谢率低的小脑和脑干则为痫性脑损伤的抵抗部位。Chapman 等发现，癫痫持续状态持续 60 分钟以上，在海马、杏仁核、小脑、丘脑等部位将会发生永久性脑细胞损害。癫痫持续状态的神经病理学特点：

1. 缺血常先累及某些脑区和神经元，如大脑皮层Ⅲ层和Ⅴ层至Ⅳ层的小锥体细胞，海马 CA_1、CA_3 至 CA_4 段，尾状核背外侧嵴小或中等大小神经元及小脑的蒲氏细胞。细胞脱失导致层状坏死，严重时出现大片梗死，神经元、内皮细胞及胶质细胞均遭破坏，结局为囊性坏死。

2. 痫性抽搐所致脑组织损伤主要累及大脑皮质Ⅲ层、Ⅴ层和Ⅳ层，小脑蒲氏细胞和监状细胞海马 CA_1 和 CA_3、丘脑的杏仁核。其中最敏感的脑区是大脑皮质Ⅲ层、海马 CA_4

和分散的丘脑核神经元。抽搐持续时间较长时可累及黑质纹状体及尾状核中央区，通常在敏感部位的多数神经元脱失，剩余的神经元可能表明存在神经元的可复性改变。此后，随着抽搐或痫性放电的扩散，累及杏仁核、丘脑核及其周围皮质和 Entorhinal 皮质。

（迟兆富 刘学伍）

第五节 分 类

70 年代以来由于监测技术应用于临床，对癫痫的了解有飞跃性进展。在此基础上国际抗癫痫联盟的分类及命名委员会对癫痫的发作及综合征的分类作了修订，参见表 32-3 和表 32-4。

全身性发作：首发的临床症状及脑电图异常均表明为双侧性的。

不能分类的发作：包括因资料不全而不能分类的发作。以及迄今所描写的类型不能包括者，如某些新生儿发作、节律性眼球运动、咀嚼及游泳样运动。

周期性发作：发作具有或多或少规则的间隔。如与月经有关的发作、与睡眠觉醒周期有关的发作。

表 32-3 癫痫发作的分类（国际抗癫痫联盟分类及命名委员会，1981）

临床发作类型	发作时脑电图	发作间脑电图
Ⅰ 部分性发作		
A. 单纯部分性发作（无意识障碍）	始于对侧相应皮层的限局性发放，在头皮并非均可记录到	限局性对侧发放
1. 运动症状		
a 限局性运动症状，不扩散		
b 限局性运动症状，扩散（Jackson）		
c 扭转		
d 姿势性		
e 发音（发声或语言中断）		
2. 躯体感觉或特殊感觉症状（简单幻觉，如麻木，闪光，嗡鸣）		
a 躯体感觉		
b 视觉		
c 听觉		
d 嗅觉		
e 味觉		
f 旋转感		
3. 植物神经症状或体征（包括：胃部感觉，苍白，出汗，面红，立毛及瞳孔散大）		
4. 精神症状（高级大脑功能障碍），无意识障碍者罕见，最常见于复杂部分性发作		
a 语言障碍		
b 记忆力障碍（如：似曾相识）		
c 认知（如梦样状态，时间的歪曲）		
d 情感的（害怕，生气）		
e 错觉（如：视物显大症）		
f 结构性幻觉（如：音乐、景物）		

（续表）

临床发作类型	发作时脑电图	发作间脑电图
B. 复杂部分性发作（伴有意识障碍，有时始于单纯症状） 1. 从单纯部分性发作开始继之以意识障碍 a 单纯部分性发作的表现（上述 A.1～A.4）继之以意识障碍 b 自动症 2. 开始即有意识障碍 a 仅有意识障碍 b 自动症	一侧性，常为双侧性发放，弥散的或限局于颞或额颞区	一侧或双侧性广泛非同步性病灶，常在颞或额区
C. 部分性发作发展至继发性全身发作（强直阵挛性，强直性或阵挛性） 1. 单纯性部分发作发展至全身性发作 2. 复杂性部分发作发展至全身性发作 3. 单纯性部分发作发展至复杂性部分发作再发展至全身性发作	上述发放变为继发性的及迅速的广泛发放	
Ⅱ 全身性发作（惊厥性或非惊厥性） A. 失神发作 1. 典型失神，单独或合并 a 仅有意识障碍 b 轻度阵挛成分 c 失张力成分 d 强直成分 e 自动症 f 植物神经症状成分	通常为规则和对称的 3Hz，有时为 2～4Hz 棘慢复合波，也可能是多棘慢复合波，为两侧性异常	背景活动常是正常的，但可以发生爆发性活动（如棘波或棘慢复合波），通常是规则及对称的
2. 不典型失神 a 可以有张力变化，但比 A.1 更显著 b 开始和/或终止并不突然	脑电图很不整齐，包括不规则棘慢复合波，快活动或其他爆发性活动	背景活动不正常，爆发性活动（如棘波或棘慢复合波）常不规则及不对称
B. 肌阵挛发作（肌阵挛跳动，单一或多次）	多棘慢复合波，或有时为棘慢或尖慢复合波	与发作时相同
C. 阵挛发作	快活动（10Hz 或 10Hz 以上）以棘慢波，有时为棘慢复合波	棘慢或多棘慢复合波
D. 强直发作	低波幅，快活动或快节律 9～10Hz 或频率更低波幅增高	或多或少成节律尖慢复合波发放，有时不对称，背景活动异常
E. 强直阵挛发作	10Hz 或更快的节律在强直相频率降低波幅增高，在阵挛相间断出现慢波	多棘慢或棘慢复合波发放，有时为尖慢复合波多棘慢复合波
F. 失张力发作	多棘慢复合波或平坦的或低波幅快活动	
上述各型可合并出现，如 B 和 F、B 和 D 3. 不能分类的发作 4. 附录，发作的出现呈周期性或偶然的，或有触发因素		

注：部分性发作：首发的临床症状和脑电图异常表明最初的神经元异常活动限于一侧半球的限局范围内。根据有无意识障碍再分为单纯部分性发作和复杂部分性发作。

表 32-4　癫痫和癫痫综合征的分类（国际抗癫痫联盟分类及命名委员会，1989）

Ⅰ. 与部位有关的（部分性、局灶性、局限性）癫痫和癫痫综合征
A. 原发性（发病与年龄有关）
1. 具有中央、颞区棘波的良性儿童期癫痫
2. 具有枕区阵发性发放的儿童期癫痫
3. 原发性阅读性癫痫
B. 症状性
1. 儿童慢性进行性部分连续性癫痫（Kojewnikow 综合征）
2. 以特殊方式诱发发作为特点的综合征
3. 颞叶癫痫
4. 额叶癫痫
5. 顶叶癫痫
6. 枕叶癫痫
Ⅱ. 全身性癫痫及综合征
A. 原发性（发病与年龄有关—按年龄次序排列）
1. 良性家族性新生儿惊厥
2. 良性新生儿惊厥
3. 良性婴儿期肌阵挛性癫痫
4. 儿童期失神性癫痫
5. 青少年期失神性癫痫
6. 青少年期肌阵挛癫痫（前冲性小发作）
7. 警觉时具全身性强直阵挛发作的癫痫
8. 未列于上述的其他全身性原发性癫痫
9. 以特殊诱发形式诱发的癫痫
B. 隐源性或症状性（按年龄顺序）
1. West 综合征（婴儿痉挛症）
2. Lennox - Gastaut 综合征
3. 肌阵挛起立不能发作的癫痫
4. 肌阵挛失神癫痫
C. 症状性
非特异性病因
1. 早期肌阵挛性癫痫
2. 具有爆发抑制的头皮脑电图表现的早期婴儿癫痫性脑病
3. 未列于上述的其他症状性全身性癫痫特异性综合征
癫痫发作可并发于许多疾病，此处指以癫痫发作为表现或主要表现的疾病
Ⅲ. 不能确定为局灶性或全身性的癫痫和癫痫综合征
A. 兼有全身性及局灶性两种发作
1. 新生儿发作
2. 婴儿期严重肌阵挛性癫痫
3. 在慢波睡眠时具有持续性棘慢复合波的癫痫
4. 获得性癫痫性失语（Landau - Kleffner 综合征）
5. 未列于上述的其他不能确定的癫痫
B. 未明确为全身性或局灶性特征的癫痫，包括所有临床和头皮脑电图的所见都不足以定为全身或局灶性的患者，如许多睡眠大发作的患者，认为不能明确为全身性或局灶性特征
Ⅳ. 特殊综合征
与某些情况有关的发作
1. 热性惊厥
2. 单次发作或单次癫痫状态
3. 发作仅发生于酒精、药物、子痫、非酮性高血糖性等因素引起急性代谢或中毒时

（迟兆富　刘学伍）

第六节 癫痫发作临床表现

癫痫的症状多种多样。大多数患者在发作间期全然无症状和体征；特殊病因的癫痫可以有原发病的症状和体征。下面介绍常见的癫痫发作时的症状。

一、强直-阵挛发作

强直-阵挛发作又称大发作，系指全身肌肉抽动及意识丧失的发作。按国际癫痫发作分类标准，放电范围一开始就双侧同步波及全脑，没有局限性放电，主要指原发性癫痫。其病因比较复杂，75%~80%的患者找不出确切病因。在已知病因中，以产伤、脑外伤、脑瘤等较常见。目前已认识到患者的双亲及兄弟姐妹中惊厥及异常脑电图发生率明显高于正常人，可能属常染色体显性遗传，伴有不完全的外显率，也可能为大脑某种生化代谢的缺陷所致。此型癫痫可因闪光、声音刺激等诱发，过劳、过食、饥饿、情绪波动、感染、手术等因素可加重发作。月经初潮和经期有发作加重的趋势，这可能与经期黄体酮减少有关，黄体酮具有抗惊厥作用，也可能与经期脑细胞内外水分分布改变有关。

强直一阵挛发作可发生在任何年龄，男女无明显差异，是各种癫痫中最常见的发作类型。其典型发作可分以下几期。

1. 先兆期　约15%的患者发作前可有先兆，如头晕、腹部不适、双侧肌肉连续性抽动（通常发生在屈肌）。先兆持续时间短暂，一般只有几秒钟。

2. 强直期　此时患者突然意识丧失，跌倒在地，全身骨骼肌呈强直性收缩，头向后仰，眼睁大，眼球上斜，双上肢屈曲强直，双下肢伸性强直。由于呼吸肌的强直收缩，使肺内受压的空气从痉挛而狭窄的咽喉而出，造成患者尖叫。此时患者瞳孔散大，对光反应消失，心率增快，血压升高，皮肤、结膜充血。继之由于呼吸肌强直性收缩，呼吸暂停，造成患者面、唇、肢端发绀等全身缺氧的症状。此期持续2~12秒，继之出现4~8次/秒的震颤，肌张力逐渐降低而进入阵挛期。

3. 阵挛期　此期表现为全身反复、连续、短促的节律性抽动，每次几乎都伴有叫声，面部多为起始部位，因咀嚼肌抽动而唇舌常被咬破，由于腹肌、膀胱和直肠肌阵挛性收缩而致二便失禁。四肢抽动幅度先小后大，先快后慢，最后逐渐停止。此期历时30秒至3分钟不等，也有时间更长者。此期内患者呼吸粗大，唾液分泌增加并成沫流出，有时唇舌被咬破，则口吐血沫。

4. 恢复期　阵挛期过后患者多处于昏迷状态。瞳孔对光反射消失或迟钝，而植物神经系统的各种改变逐渐恢复，随后患者进入昏睡，再转入清醒。也可经过一段意识混浊时期再转入清醒状态。患者醒后常述头痛、疲乏、肌肉酸痛等，患者除对先兆有所回忆外，对意识丧失后的整个发作过程不能记忆，这也是与癔病鉴别的重要一点。个别患者可有发作后麻痹（Todd麻痹）及语言障碍，有时持续数小时或长达数日。

临床上一少部分大发作患者只有强直表现，称为强直发作，发作时躯体强直、意识丧失，站立时发作则常跌倒，并可伴有轻度紫绀，成人及青少年易患此型发作。此外，部分大发作的患者只有阵挛性抽搐的表现，不发生紫绀，儿童易患此型发作。值得注意的是：有时病史及观察不够详细，开始的强直期持续短暂而被忽视。

癫痫大发作的发作频率由每月发作数次至数年发作一次不等。此外，患者对发作找不出规律，部分患者的发作有一定规律可循，如有的只在清醒时发作，有的只在睡眠时发作。

脑电图改变：发作间期，单纯强直—阵挛发作者，即使进行睡眠记录，发作性放电也只有50%左右。因此，在大多数患者，主要依靠临床进行诊断。少数患者，记录到临床和亚临床发作，此种情况脑电图可肯定诊断。少数情况下，可记录到强直—阵挛发作的整个过程的脑电图改变。

1. 发作前期　在继发性强直一阵挛发作，发作前期脑电图显示局部低平、尖波或慢活动。在原发性强直一阵挛性发作，脑电图可显示爆发性多棘波和棘慢波综合，每次棘慢波综合可伴有肌肉跳动。

2. 强直期　此期常以1~3秒的脑电图普遍性低平或低波幅快活动开始，随后10次/秒的负性波出现并伴波幅的迅速增加，约10秒后出现募集节律及慢波，慢波的频率逐渐由3Hz减至1Hz，波幅增加，募集节律逐渐减少。

3. 阵挛期　此期10次/秒的募集节律与慢波交替出现，爆发性募集节律伴以全身肌肉的抽动，慢波则与肌肉的松弛一致。此后慢波越来越慢，募集节律逐渐消失。

4. 发作后期　此期脑电图示数秒至1分钟的等电位，继之低波幅的δ波出现，依次为θ波、α波，随后逐渐恢复到发作前的水平。

二、单纯部分发作

单纯部分发作是指脑的局部皮质放电而引起的与该部位的机能相对应的症状，包括运动、感觉、自主神经、精神症状及体征。这些症状也可出现于复杂部分发作（精神运动性发作）中，其根本区别在于后者伴有意识障碍。

单纯部分发作是半球损害的症状，约50%的患者CT扫描有异常表现，损害既可是静止的，也可是进展的。大宗病例分析，其病因中产期并发症占首位，约占25%左右，其他依次是外伤、肿瘤及颅内感染的后遗症等。年龄不同，其病因差别也较大，在婴幼儿及儿童，产期损伤为主，在中老年人，则需注意排除肿瘤和脑血管意外。

不管病因及病理生理过程如何，其发作表现取决于皮质损害的部位及功能，并以此可分为四组：①伴运动症状者；②伴躯体感觉或特殊感觉症状者；③伴自主神经症状和体征者；④伴精神症状者。

（一）运动症状

由于运动皮质的广泛的代表区及额叶的高度致痫性，因而局灶性运动性发作是各种单纯部分发作中最常见的类型。

1. 局限运动发作　局限于一侧肢体抽动，偶尔只限于一侧口角及拇指，由对侧中央前回皮质代表区病灶所致。

2. 贾克森氏发作　发作由某一部位开始向周围扩展，如一侧拇指→手→上肢→面部、下肢及整个半身。兴奋由对侧中央前回拇指代表区扩散到周围相应部位运动区。发作后Todd麻痹常见。

3. 旋转发作　头、眼转向一侧，有时身体也转向一侧，甚至向一侧转圈，病灶多在对侧额中回后部。

4. 姿势发作 手向一侧外上方举起，头和眼也转向手的方向，有时可伴语言障碍，病灶在对侧半球补充运动区。

5. 失语发作 主要表现为语言障碍或不能发音，而意识完全清楚，病灶在优势半球语言运动区，其典型代表是外侧裂性发作。

（二）感觉症状

发生在中央区附近的感觉性发作可以既有感觉症状又有运动症状，电刺激中央后回在约25%的患者出现运动症状而不是感觉症状，这反应了中央前、后回的感觉和运动机能的混合。躯体感觉性发作常被描述为麻木、刺痛或触电样的感觉，由于累及部位不同可表现为：

1. 局限性感觉发作 局限于一侧肢体的阵发性麻木和刺痛，病灶在对侧中央后回皮层相应代表区。

2. 视幻觉 枕叶距状裂附近的病灶产生相应视野单调的幻觉，如闪光、亮星、有色球体等，临床上相当常见。而偏盲或盲点常是偏头痛的先兆而不是癫痫发作。

3. 听幻觉 颞上回或颞横回病灶可产生单调的听幻觉，如铃声、滴嗒声、嗡嗡声、隆隆声、口哨声，单纯的听幻觉少见。

4. 嗅幻觉和味幻觉 患者闻到或尝到极不舒服的气味或味道。常由颞叶海马钩病灶引起。

5. 眩晕发作 患者感到头晕，轻微的头痛，极少感到眩晕，这可以是惟一的症状或是其他发作开始的症状。尽管眩晕也被描述为癫痫发作的一种表现，但眩晕而不伴意识障碍最常见于前庭的刺激症状。眩晕发作的病变在颞上回的中后部分。

（三）植物神经发作

临床上表现为发作性植物神经机能障碍，如上腹不适、面部潮红或苍白、出汗、立毛、瞳孔散大、恶心、呕吐、肠鸣、腹泻、强制性二便障碍等，这些症状可以出现病灶位于在眶额区的单纯部分发作，也可作为复杂部分发作及强直—阵挛发作的一部分症状。

有的患者以腹痛为主要表现，则称为腹痛性癫痫；有的患者表现发作性头痛，则为头痛性癫痫；此二者皆为间脑性癫痫的特殊类型，多见于儿童和青少年，容易与其他引起腹痛和头痛的疾病相混淆，作出腹痛性癫痫和头痛性癫痫的诊断要慎重，有时偏头痛和头痛性癫痫可能难以区别或同一患者两种情况都存在。以下几点对鉴别诊断可能有助。

1. 症状为发作性，发作间期患者完全正常。

2. 脑电图有发作性异常。

3. 抗癫痫治疗有效。

4. 排除其他可引起发作性头痛、发作性腹痛的疾病。

（四）精神症状

可表现为言语困难、记忆障碍、梦样状态、情感障碍、恐惧、生气、错觉或结构性幻觉等。这些症状偶然发生在不伴意识障碍而表现为单纯部分发作的患者中，而最常见的是，这些症状易出现在伴有意识障碍的复杂性部分发作的患者中。

此外，起源于颞叶—边缘结构的某些发作，临床表现为感觉、精神方面的障碍及自动症，但只要无意识障碍，不管症状多么复杂，都属单纯部分发作的范围。如果放电区域不断扩大，患者出现意识障碍，发作变成了以单纯部分发作起病的复杂部分发作。起源于颞

叶—边缘结构以外的某些单纯部分发作，也可随着放电的扩散而变成复杂部分发作或全身强直—阵挛发作。任何局部的放电可沿皮质—皮质下通路扩散，造成全身性发作，放电有时扩散如此迅速，以致临床上看不到局部发作的症状，而只有全身强直—阵挛发作的表现。

80%～90%的单纯部分发作者的脑电图有异常表现。发作间期，多数患者脑电图示局灶性尖波和棘波。如果在发作前和发作时记录，可能观察到脑电图进行性发展，与临床的进展相一致，但有时只有临床发作而无脑电图异常，有时只有脑电证据而无临床发作。这种不一致表明，临床和脑电并不都在同一区域，因为头皮电极只反应皮层外侧表面电位，对半球内侧和下面，包埋着或折叠着的皮层都未包括在内。贾克森氏发作由中央皮质异常放电引起，脑电证据也较常见，但其他部位的异常放电到达中央皮质，同样可产生类似的发作和表现。

临床发作开始，90%的患者显示头皮脑电图从发作间期的图形向持续性节律性图形的转变，节律发作转换（RIT）的开始频率多在13～30Hz，也可以更慢。随着临床发作的进展，这种节律发作转换呈进行性的波幅增加和频率降低。此后节律性发作性活动随着慢波的逐渐增加和棘波的逐渐减少而被发作后慢波和低电压所代替。约10%的患者临床发作时可以没有以上改变，而表现为持续的发作间期的尖波和节律性活动的混合。在间脑性癫痫，脑电图上可出现6次/秒和14次/秒的正性棘波。

三、复杂部分发作

复杂部分发作习惯上又称精神运动发作，与具有简单症状的部分发作比较，伴有意识障碍是其主要特征，意识障碍可先于或晚于单纯部分发作的症状与体征。除意识障碍外，可不伴其他表现，也可只表现为自动症。临床上复杂部分发作的各种形式，精神行为的异常常混合在一起，给诊断和处理造成一定的困难。

复杂部分发作患者经颞叶手术切除的标本证明，约50%的患者中颞硬化，海马区有神经细胞丧失，纤维细胞、胶质细胞增生或萎缩等改变。此外还可见到颞叶边缘系统的局限性病变，如脑膜瘢痕、挫伤或脓肿的残迹、血管异常、神经胶质瘤、错构瘤、结节性硬化等，其中以胶质瘤最多。有的脑组织异常轻微或无组织学改变。约25%的患者CT扫描可显示局部的异常，特别在那些起病年龄已超过30岁的患者，CT局部异常者更多。

本型发作无明显性别差异，起病年龄则在各癫痫类型中较晚。约50%的患者有先兆，最常表现为恐惧；腹部有上升的异常感觉，麻木及视觉障碍等。先兆多在意识丧失前或即将丧失时发生，故发作后患者仍能回忆。按照癫痫发作的国际分类，其发作可分为四组。

1. 以单纯部分发作起病，随后只出现意识障碍者。

2. 以单纯部分发作起病，随后出现意识障碍及自动症者。

3. 以意识障碍起病者。

4. 以意识障碍和自动症起病者。

下面就意识障碍、精神症状、自动症分别描述：

1. 意识障碍　患者可表现为无目的寻找，恐惧，甚至可能叙述一些模糊不清的感觉，但事后不能回忆发生的任何事情。

2. 精神症状　其主要表现为语言及记忆障碍，认知和情感障碍，错觉和结构性幻觉

等。

语言障碍常表现为突然不语或不随意的重复音节和短语。

记忆障碍表现为患者对发作情况多有遗忘。有的患者表现“似曾相识”，即对陌生人或物产生熟识的感觉；有的表现“旧事如新”，即对熟识的人或环境产生陌生的感觉。

认知障碍包括梦样状态、孤独、人格解体、时间定向障碍以及不真实的感觉。有报告，患者意识混浊和梦样状态可长达2天或更长，而脑电图在前颞区可见连续的半节律性的4～6次/秒棘慢活动。

情感障碍表现为发作性情感异常，如忧伤、愤怒、恐惧、大祸临头感，其中恐惧最为常见。可伴有客观的植物神经的症状，如瞳孔散大、面色苍白、潮红、出汗、血压升高等。

错觉：听错觉可表现为对音调高低、距离和性质感知的错误。视觉的变化是指清晰度、形状、大小、移动速度等方面的改变，如桌子扭曲变形，视物显大和显小，患者感觉自己的肢体变形或重量发生改变。

幻觉：复杂部分发作的幻觉具有复杂、鲜明、生动的特点，患者的情绪和行为受幻觉的支配。

3. 自动症　为一系列目的性差，不恰当而离奇的重复刻板运动。通过遥控录像，90%以上的复杂部分发作的患者伴有自动症。其中以行为自动症和口咽自动症最常见。口咽自动症表现为口咽部不自主动作，如吸吮、咀嚼、吞咽、流涎等。行为自动症表现为单调而不协调的动作，如解纽扣、摸索、耸肩，有时可能做一些似乎有目的动作。漫游或梦游可为复杂部分发作的一种表现，这是一种危险的发作形式，可因此发生交通事故或其他意外。

临床上复杂部分发作常表现为以上所有症状的联合，有的产生病理性激情，突然暴发冲动，甚至产生违法行为。有的病例形成较为持久的精神病状态。有的为发作性，一段时间后自行缓解，也有持续数月或数年者，成为慢性癫痫性精神病。可表现为关系、被害、夸大和疑病妄想、听视幻觉、强制性思维及各种形式的思维障碍。其症状酷似精神分裂症，因此又称为癫痫性类精神分裂症，应注意与精神分裂症鉴别。

此外，复杂部分发作常伴有全身强直—阵挛发作，这是由于颞叶边缘结构的异常放电易迅速向上泛化至大脑皮质引起弥漫性皮层癫痫放电所致。

脑电图改变：颞叶局灶性放电对本病的诊断具有重要意义。发作间期，约50%的患者脑电图无异常改变，应用蝶骨电极、鼻咽电极及多次脑电图检查可提高脑电图的阳性率，颞叶局灶性异常以单侧为多见，其中又以左前颞区较多，少数患者可见双侧颞叶放电，其可能是独立病灶，也可能是镜灶。异常脑电图以棘波活动为主，也可为高幅θ或δ节律。

在发作期，脑电图先有短暂的波幅衰减，继而为双侧或局灶性快波，然后波幅逐渐增高，双侧慢波与棘波重叠发生，此时患者有精神意识混乱及自动症。由于发作时边缘系统异常放电的传播比较广泛，故脑电图不是固定的或单一的改变。

在发作过后，脑电图呈持续的δ节律，可以局限于颞叶或呈弥漫性。凡合并全身强直—阵挛发作者，这种发作后δ节律为弥漫性，并存在数日或更长时间，单纯表现为复杂部分发作者约半数无发作后的脑电图改变。

四、失神发作

失神发作又称小发作，其典型表现为短暂的意识障碍，而不伴先兆或发作后症状。长期以来，人们将不典型失神发作、肌阵挛发作、失张力发作、单纯部分发作统称小发作，现在大多数学者已不再用小发作这个术语，以避免与失神发作相混淆。

长期以来，人们一直争论其由获得性因素起病还是由遗传决定。临床和动物实验证明，大脑皮质、丘脑和中脑的结构性损害能引起棘慢波放电及失神样的行为，另外，约有少于10%的患者有CT扫描的异常，5%～25%的患者有轻微而非进展性的局灶性神经系统异常，但毕竟大多数患者不能用获得性损伤来解释。鉴于此型发作的起病和终止的年龄，对药物的反应及缺少中枢神经系统疾病的证据，结合脑电图的改变，有人认为此病为常染色体显性遗传，有不全外显率。由于此型发作多无脑的器质性局限性损伤和证据，脑电图示双侧对称同步的3次/秒棘慢综合波，放电常由大脑深部居中结构（丘脑）起源，同时影响双侧大脑半球，Penfield提出了中央脑型癫痫的理论。

多数患者在5～10岁起病，少数患者在1～4岁或10岁后起病，也有成年起病的报告，但很难确定先前这些人就没有发作存在，女多于男。尽管失神是发作的主要特征，但只有约9%的患者表现单纯失神发作，而90%以上的患者伴有其他表现，临床上可见到下面几种类型。

1. 单纯失神发作　特征是短暂、频发的意识障碍。表现为正在进行的活动突然、短暂的停止，如突然停止咀嚼、行走、讲话、写字等，呼吸正常，如发作超过5～10秒，可有短暂的呼吸暂停，两眼发呆或向上凝视。发作无先兆，发作终止也如同起病那样突然，患者继续发作前进行的活动，而对发作则全然不知，大多数发作时间短于10秒，由于发作时间短暂，可在相当长的时间内被患者和亲属忽视。

2. 失神伴肌阵挛　除失神发作外，约半数以上的患者伴有肌阵挛，最常见的为眼睑扑动，其他包括口角、手指、前臂、双肩节律性的阵挛运动，这些运动一般不影响患者的姿势，但手中持物可以落地。

3. 失神伴失张力发作　失神伴张力障碍者约占整个发作的20%，张力的降低可引起患者点头，躯干倾斜，双手下垂等。少数患者可以跌倒，这种张力障碍可以对称，也可不对称，以影响伸肌为主。

4. 失神伴姿势性张力增加　约5%的患者发作时尚可伴姿势性张力增加，可引起头后仰，躯干姿势偏斜。

5. 失神伴自动症　约2/3失神发作的患者可伴有自动症，最常出现在头面部、上肢，表现为咂嘴、咀嚼、吞咽动作、理衣服或其他无目的动作，偶尔也表现为喃喃自语等。失神发作持续的时间越长，自动症出现的可能性越大。

6. 失神伴植物神经发作　据报告，部分失神发作可伴植物神经机能障碍，如面色苍白、潮红、出汗、唾液增加、瞳孔散大，小便失禁等。但这不是失神发作所特有的。

除此之外，在部分失神发作的患者中，除失神发作外尚可同时伴有全身强直—阵挛发作。

脑电图改变：失神发作的发作性放电在各种癫痫发作中出现的机遇最高，双侧对称同步的3次/秒棘慢波综合为失神性发作的典型脑电图改变（图32-1）。少数患者，只有发作

性3次/秒的慢波而无棘波出现。在失神发作，棘波作为放电的惊厥成分，而慢波为意识障碍成分。有时脑电图上表现为棘波放电，多棘慢波，或多数棘波而无慢波，这倾向于患者有大发作。棘波数目越多，大发作成分越强烈，说明患者有过或将产生惊厥发作。在少数失神发作的患者常规脑电图可无任何异常，而过度换气则是诱发3次/秒放电的最有效的办法，特别是未接受治疗的患者更是如此。

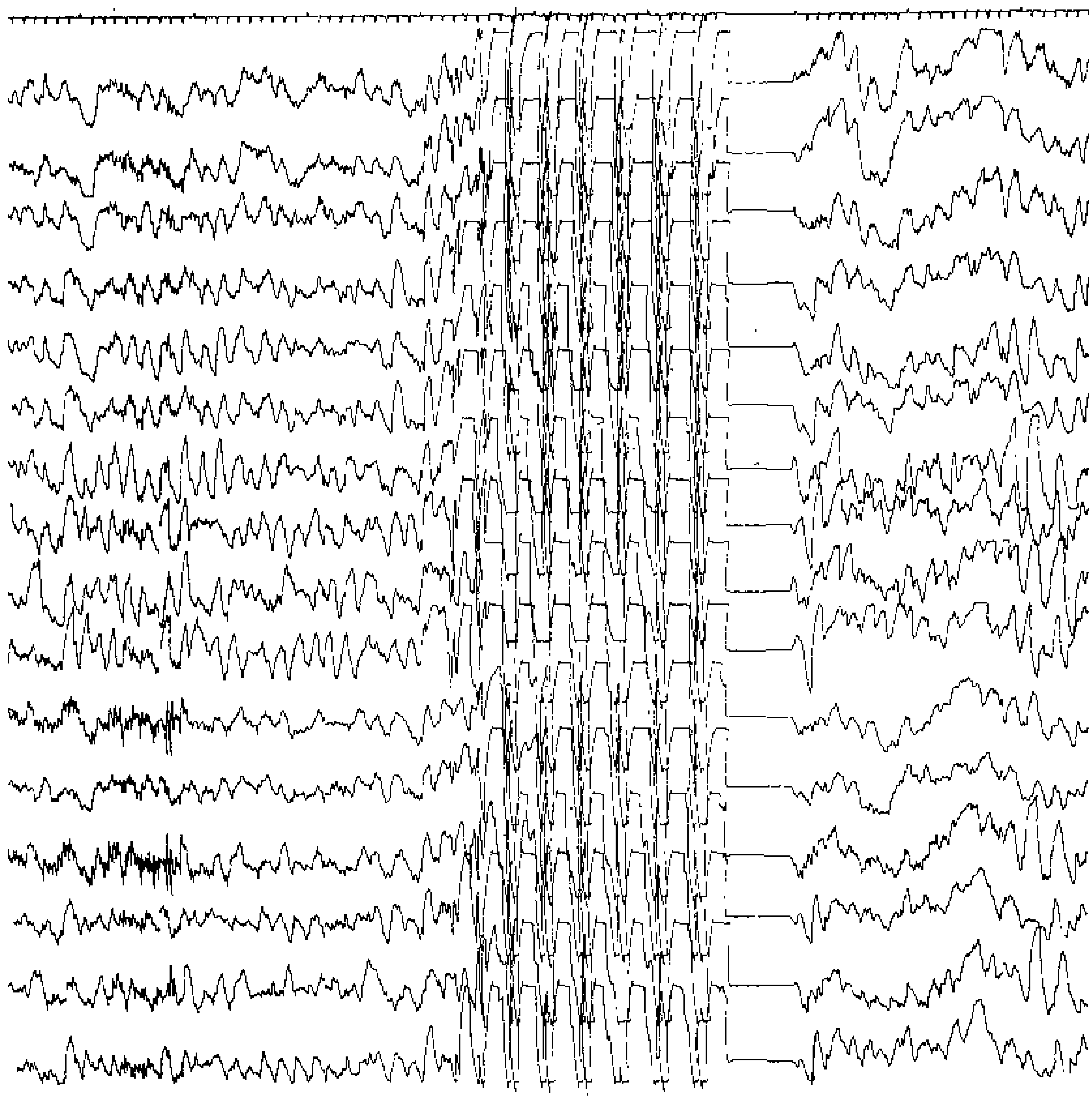


图32-1 单纯性失神发作

临床资料：张××，男，6岁。发作性失神发作1年。神经系统检查未见异常。脑电图所见：全图示爆发性出现的3Hz/秒双侧对称的高波幅棘慢波

波幅：7mm=50V　纸速：3cm=1秒

五、小发作变异型

小发作变异型又称 Lennox－Gastaut 综合征，其特征是幼儿时期起病，一种以上全身性发作形式，主要是强直性、强直—阵挛性、无张力型、无动性、失神及肌阵挛发作，常伴智力发育迟缓，脑电图有弥漫性 2.5 次/s 以下的棘慢波放电，各种抗惊厥药物难以完全控制发作。

小发作变异型是多种原因引起的一种综合征，先天性发育障碍、代谢异常、围产期缺氧、神经系统感染或癫痫持续状态所致的脑缺氧均可引起。

本综合征最常见的年龄是 1～5 岁，男女之间无性别差异，同一患者常兼有二、三种形式的发作。

1. 肌阵挛发作　表现为面、躯干或肢体的突然快速不随意的抖动。动作幅度大小不一，发作时不伴有意识障碍。可发生在任何时间，以清晨初醒或将入睡时发作最频。

2. 无动性发作　是突然发生的一过性肌张力丧失，因而不能维持姿势。发作多持续 1～4 秒。患儿可表现突然的点头，两臂轻微外展，手指伸开，上臂下垂，屈膝跌倒。发作时可有短暂的意识障碍，发作后立即清醒，跌倒后随即站起，患儿常因突发而频繁的跌倒而致头部伤痕累累。但无咬舌及二便障碍，无发作前的先兆和发作后意识混浊。无动性发作可以自发，也可被某些刺激，如声、光刺激及恐吓所诱发。

3. 强直发作　表现为某些肌群的强直性收缩，但不发展为阵挛，可表现为躯干前屈，头前倾，两肩上抬，两臂外旋，肘曲或伸直等固定于某种姿势。一般一次发作持续数秒至 1 分钟，可伴意识丧失，眼球固定或向上偏斜，瞳孔对光反射消失等。并可伴有心跳增快、血压升高、呼吸暂停、出汗和唾液过多等植物神经症状。

4. 不典型失神发作　表现短暂的意识丧失、发呆及动作停止，但脑电图与典型失神发作不同。

此外，约 1/3 的患者同时伴有大发作、局限性发作、或精神运动性发作。小发作变异型可能一日发作数次或更多，当发作密集出现时，表现为意识混浊、朦胧状态、语言缓慢及反应迟钝。

脑电图改变：与失神发作典型的 3 次/s 棘慢波不同，表现为双侧不对称、不同步的非典型的 2～2.5 次/s 的棘慢波。各导联同时出现或局限于某几个导联，可阵发出现，也可散在出现，过度换气不能诱发，有时表现为多棘慢波。

六、婴儿痉挛症

婴儿痉挛症是婴幼儿时期所特有的一种癫痫，发病年龄早，具有特殊的惊厥形式。在婴儿痉挛发作前，可能已有精神运动发育迟缓，发病后则更明显。发作间期脑电图几乎总是重度异常，典型表现是“高峰失律”的异常波群，其预后不良。1841 年 West 首先描述了本病，故又称为 West 综合征。

婴儿痉挛症不是一个独立的疾病，而是很多因素引起的一个综合症，如围产期缺血—缺氧性脑病、出生前先天性感染，脑发育不全，代谢性脑病及结节性硬化，出生后颅脑损伤，中枢神经感染后及免疫后脑病，低血糖及维生素 B_6 缺乏等均可导致此病的发生。

80%以上的患儿发病于 1 岁以内，高峰年龄是 3～8 个月，男多于女。痉挛发作典型

者持续时间非常短暂，约1~5秒，痉挛通常短时间内连续发生，可达数次或数十次，不同的患儿痉挛持续的时间、频率和强度变化不同。临床上其主要表现有三种形式，即屈曲型、伸展型和混合型。在屈曲型，颈和躯干屈曲，而通常伴双下肢的外展，上肢可能屈曲或外展。伸展型最少见，四肢呈外展表现而躯干前倾，如仔细观察，可发现颈和躯干也呈伸展姿势，这种情况多出现在年龄稍大的患儿，并可能伴有强直性发作。最常见的是混合型，双臂向前或向外投掷姿势，双下肢屈曲或双上肢屈曲而双下肢伸展。此外，尚有节段性痉挛的形式，最常见的是肌肉痉挛主要局限于头颈部而引起短暂而频繁的点头动作，在少数情况下，点头可由肌肉张力降低引起。有时婴儿痉挛可局限于半身而不累及对侧，罕有痉挛局限于一个肢体、颈部及双肩者。在痉挛发作期间，患儿可伴有呼吸不规则、面部潮红、出汗、紫绀及各种异常的眼球运动。患儿在瞌睡、初醒之际容易发作，喂奶、惊吓等也可诱发。

智力及运动发育落后可见于90%的婴儿痉挛症患者，患儿表现呆笨、淡漠、不认人、不会说话和注视。坐立行走等功能均不同程度的受到影响。智力及精神运动迟缓的程度与痉挛发作的频率和严重程度有关。大多数患儿在2岁内停止发作，婴儿痉挛停止发作后，往往转变成其他类型的发作，随访时间越长，发现转为其他类型的例数越多，其中以大发作最为多见。

脑电图改变：绝大多数患儿脑电图有异常改变（图32-2A、B)。表现为各导联不规则、不同步的高波幅慢波，并伴以不规则尖波、棘波、棘慢波或多棘波，这种改变称高峰失律（Hyparrhthmia)。此种改变各导联均可出现，但可以左右半球不对称或某一局部明显。高峰失律与年龄和脑发育不成熟有关，因为病儿随年龄增长波形逐渐规则化，成为不典型的棘慢波或局限性异常，4~5岁后很少见到高峰失律。婴儿痉挛症脑电图也可能为棘慢波，高波幅慢波，在慢波睡眠期可表现为暴发性抑制（Burst-Suppression)，个别病例脑电图正常。必须指出，高峰失律并非婴儿痉挛症所独有，它反映脑内有弥漫性器质性病变，在约5%的患有其他癫痫发作或根本没有任何癫痫发作的婴儿，脑电图也可示高峰失律。因此，单纯依靠脑电图作出临床诊断是不够的。

七、肌阵挛性癫痫

肌阵挛性癫痫是癫痫的一种少见类型，其主要特征为具有肌阵挛发作，发作时脑电图上常伴有多棘波或多棘慢波，单纯肌阵挛发作时不伴意识障碍，常同时伴有其他癫痫发作，发病后期出现智能障碍。

肌阵挛癫痫多为一种遗传性疾病，1891年Unverricht首先描述本病，国内个案报告也不少见。从发病方式分析，有常染色体显性遗传和隐性遗传两种可能。目前认为，大脑皮层、皮层下灰质核团、脑干、小脑及脊髓等不同水平均可引起肌阵挛。有学者特别强调脑干下段网状结构，特别是延髓的巨细胞核放电在发病中的意义。亦有人提到发病与视丘—间脑系统损害有关，由于本病的病变主要见于与运动有关的神经组织，故临床上常出现肌阵挛、癫痫及其他锥体外系损害的症状。肌阵挛癫痫也可继发于脑部其他疾病，如神经系统变性、脑外伤、缺氧、中枢神经系统感染等。

大多数学者根据病理所见，认为本病是由于酶代谢紊乱所致，可能是酶的缺陷病。该病的一个类型可见神经节细胞和胶质细胞内含有酸性黏多糖体等成分的包涵体，称为Lafora

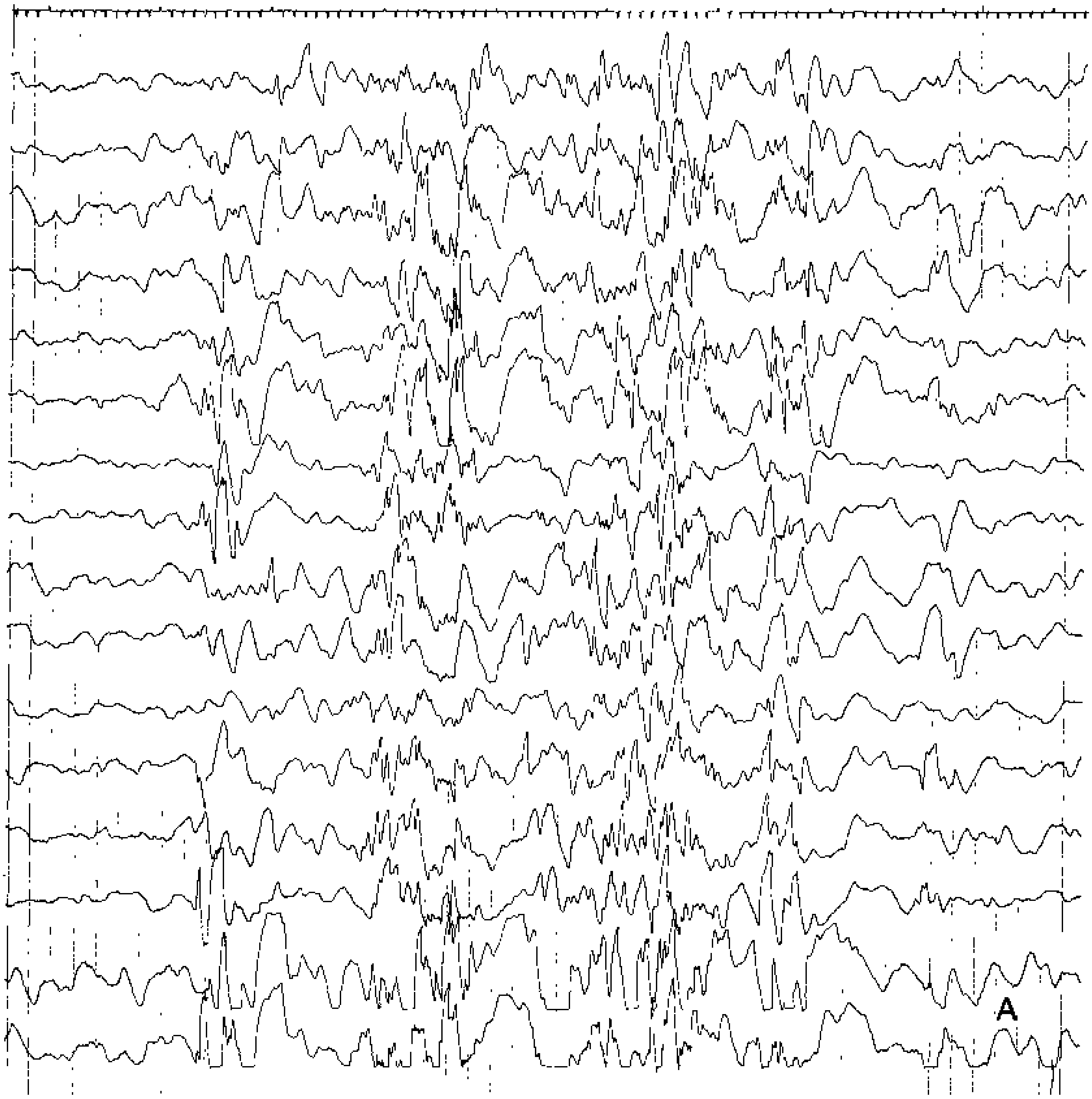


图 32-2A　婴儿痉挛症

临床资料：卞××，男，7个月发作性抽搐2个月。发作时点头，手向上抬，每次持续几秒钟，每日40余次。脑电图所见：各导联不规则、不同步的高波幅慢波，并伴以不规则尖波、棘波、棘慢波或多棘波，呈高度失律脑电图改变（A）

波幅：7mm = 50V　纸速：3cm = 1秒

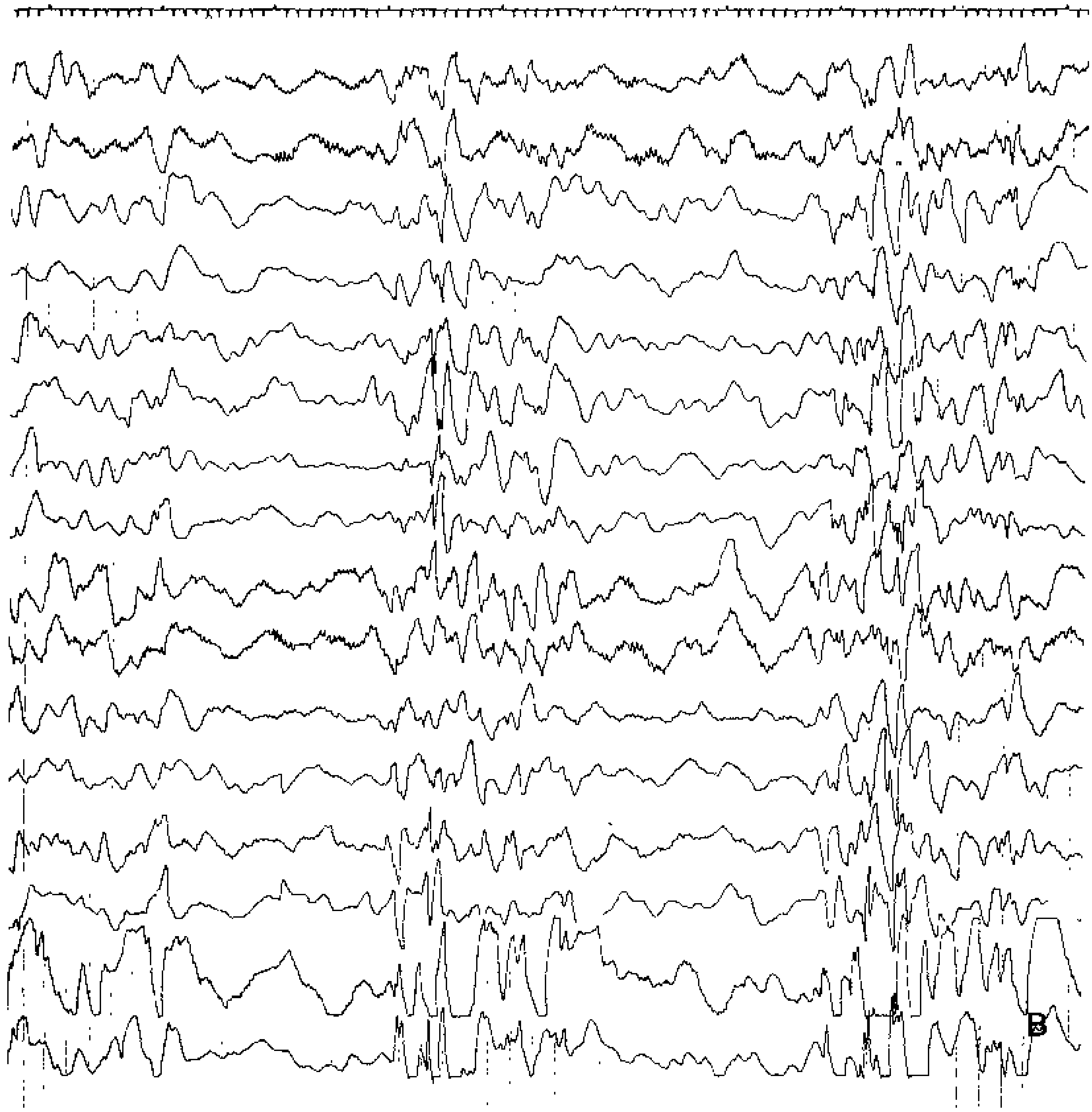


图 32-2B 婴儿痉挛症

临床资料：卞××，男，7个月发作性抽搐2个月。发作时点头，手向上抬，每次持续几秒钟，每日40余次。脑电图所见：该患者的脑电图有时呈爆发-抑制交替性改变（B）

波幅：7mm=50V 纸速：3cm=1秒

小体，故有人称此型肌阵挛癫痫为Lafora病。

本病常于10~20岁起病，也有更早或较晚发病者，男女皆可罹患。主要表现为不自主的肌阵挛发作，多在半夜或清晨出现，受累部位包括面部、躯干及四肢肌肉。一次阵挛可波及某一肌肉的一部分或整块肌肉，甚至某些肌群或整个肢体。短促的阵挛引起头、颈、躯干或肢体的突然抽动，抽动之后立即松弛。可为一侧性或双侧性，轻度肌阵挛只影响头或手，上肢突然抽动可使手中握物失落或摔出，严重者可影响全身，站立时突然失去平衡而跌倒，也有因此而不能行走而长期卧床不起者。突然的声光刺激、激动、精神紧张、疲劳、寒冷等因素常使肌阵挛加重。除肌阵挛外，患者常常伴有癫痫大发作及失神发

作，尤以前者为多。大发作前肌阵挛显著增加，发作后减少。在多数患者不同程度的存在肌张力增高、病理反射阳性、共济失调、构音不清、吞咽困难等神经系统损害的症状及体征，少数患者有耳聋及视神经萎缩。发病晚期，精神异常或精神衰退也随之出现。

本病是一种遗传性疾病，Vogel 等将本病分为三型：

1. Unverricht 型：本型发展快，病程短，神经组织中找到 Lafora 小体，属常染色体隐性遗传。

2. Lundborg 型：本型发展慢，病程长，神经组织中找到 Lafora 小体，属常染色体隐性遗传。

3. Hartung 型：本型的神经组织中无 Lafora 小体，属常染色体显性遗传。一般说来，神经组织中无 Lafora 小体者病程长，进展慢，预后好。

脑电图改变：肌阵挛癫痫以小发作放电最常见，常为短暂幼稚放电，有时在慢波间有多数性棘波，其代表了大发作成分（图 32-3）。

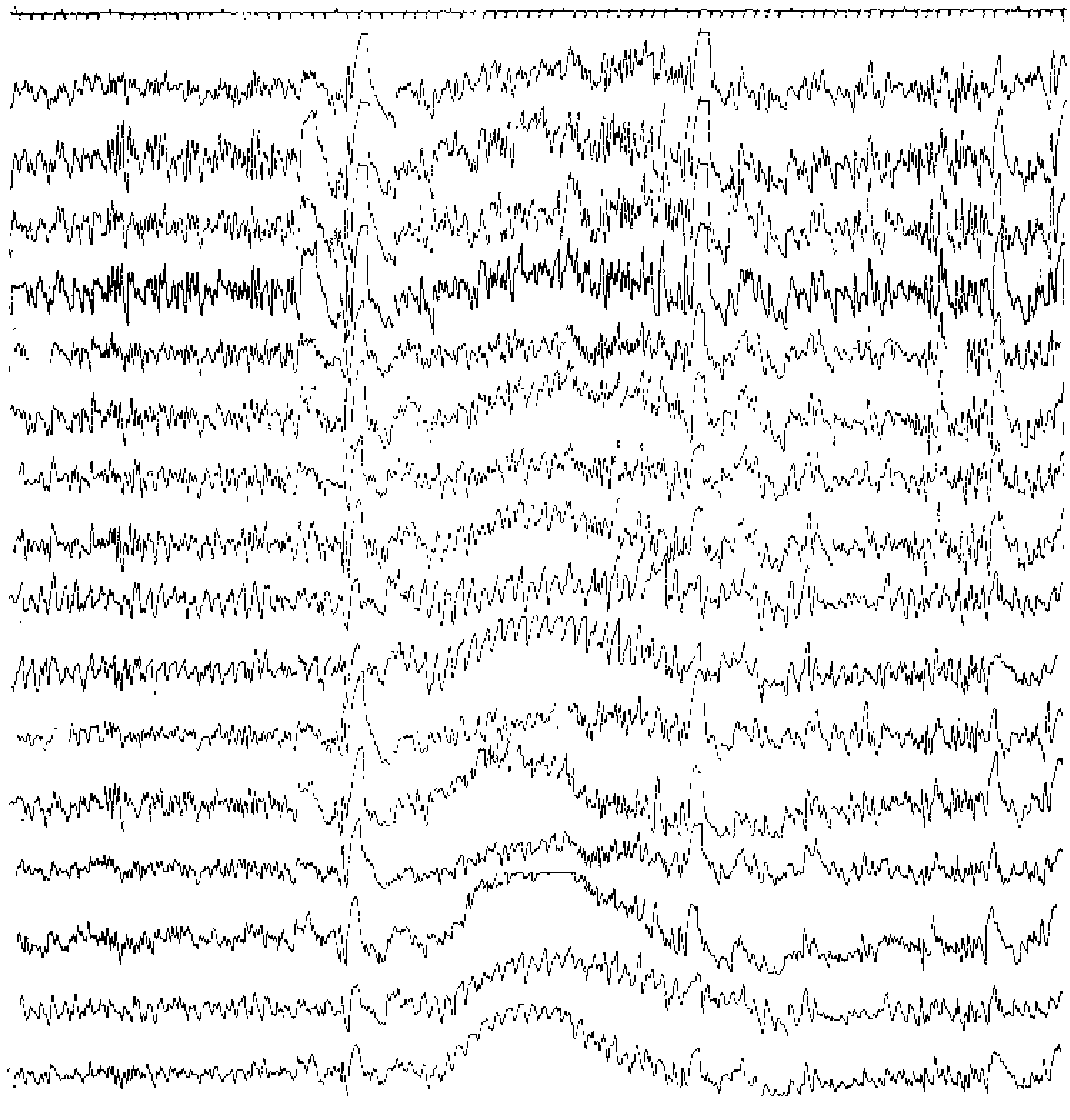


图 32-3　肌阵挛性发作

临床资料：李××，男，42岁。发作性抽搐20年，全身不自主抖动6个月。脑电图所见：在全部导联显示阵发性不规则的多棘慢波。此时临床上未见意识改变或抽搐

波幅：7mm＝50V　纸速：3cm＝1秒

八、良性儿童局限性癫痫

良性儿童局限性癫痫（benign focal epilepsy of childhood）最常见的类型是良性儿童中央—颞区棘波癫痫（benign childhood epilepsy with central midtemporal spikes），其次为良性儿童枕叶放电癫痫（benign childhood epilepsy with ocipital spikes）。

良性儿童中央—颞区棘波癫痫约占儿童癫痫的15%～20%。4～13岁发病，在15岁后可自行停止发作。76%患儿常在晚上发作，或在睡眠刚醒时发作。白天发作者少见。睡眠发病时可促使发生全身性发作，所以很多家长告诉医生的为全身性强直—阵挛发作的症状，对局限性发作并未注意。若发作在白天，可注意到患者一侧口角、面部的抽搐或强直，言语困难，也可有一侧面颊、唇、舌的麻木。抽搐或强直可发展到同侧上肢和下肢，时间短暂，意识始终保持清醒。本病可能为常染色体显性遗传，可能为多基因遗传。在家族中半数以上无临床表现的儿童可有脑电图的典型表现。

脑电图检查可见一侧或两侧中央区和（或）颞区发放棘波，在睡眠中棘波发放增多。约30%患儿双侧脑波有广泛的棘波发放（见图32-4）。

良性儿童枕叶放电癫痫平均起病年龄为6岁。半数有癫痫家族史。92%患儿到19岁时停止发作。表现为发作性视觉症状，如发作性黑朦、光点、视物变小和异样等幻视觉或错觉。上课时儿童可突然发现老师变小，短暂既失，恢复正常。有时随之发生偏身抽搐或全身性发作。

脑电图的特征性改变为，闭眼时枕区或枕—后颞区阵发性高幅棘慢波（2～3c/s），睁眼时消失。

九、癫痫持续状态

癫痫持续状态是指癫痫频繁发作以致患者尚未从前一次发作中完全恢复而又有另一次发作；连续强直—阵挛性发作持续超过30分钟，即使患者只有一次发作，也被称为癫痫状态。其可分为强直—阵挛性、单纯部分性、复杂部分性、失神性癫痫持续状态等几个类型，其中强直—阵挛性癫痫状态最为常见，其危害性也最大。据报告，癫痫持续状态在癫痫患者中的发病率为1%～5%，在抗癫痫药物被广泛应用前，其死亡率为10%～50%，至今其死亡率仍高达13%～20%，因而，应充分重视其诊断及处理。

引起癫痫持续状态的原因很多，最常见的是突然停用抗癫痫药物、发烧等，此外，突然戒酒、剥夺睡眠、急性中枢神经损伤（脑炎、脑膜炎、脑血管意外、外伤）、药物中毒等均可诱发。

（一）强直－阵挛性癫痫状态

大发作连续反复出现，间歇期意识并不恢复，开始时一般呈大发作相，以后症状加重，发作时强直期持续时间延长，而阵挛期持续时间减少，两次发作之间间隔时间缩短，昏迷不断加深，出现严重的植物神经症状，如发烧，心动过速或心律紊乱，呼吸加快或呼吸不整，血压在开始升高，后期下降，腺体分泌增加，唾液增多，气管、支气管分泌物壅塞，以致上呼吸道梗阻，发生青紫缺氧症状。此外，常有瞳孔散大，对光反射、角膜反射消失，并出现病理反射。

多数患者一开始就是全身性发作，约45%的患者可能由局限性发作发展而来，后者

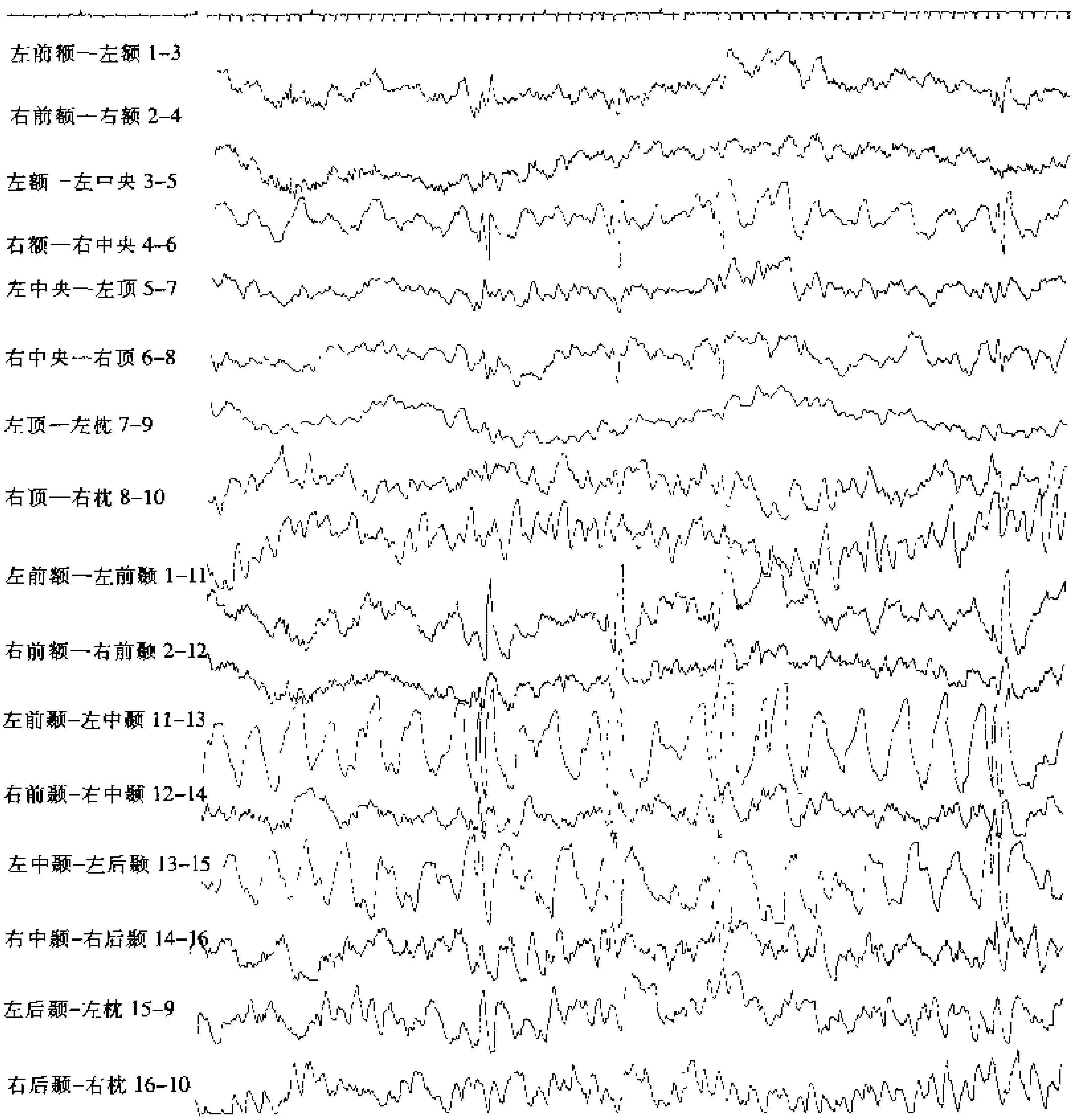


图 32-4　良性儿童中央-颞区棘波癫痫

临床资料：张××，男，6岁，夜间发作性抽风1年。均限于右侧，发作时意识清、口水多，不能讲话，发作后能回忆整个发作过程。左中央-中颞区高波幅的棘慢波、棘慢波后出现2次/s成串的高波幅慢波。神经系统检查未见异常。脑电图所见：两侧中央区和颞区棘波

波幅：7mm＝50V　　纸速：3cm＝1秒

常提示病灶所在，说明为继发性癫痫。发作可持续数小时至数日，发作可以突然停止或逐渐延长间隔，发作渐轻，然后缓解。

（二）单纯部分癫痫状态

是第二种常见的癫痫持续状态形式，可以出现在有阵挛性发作的患者或作为急性神经系统损害的症状，局灶性运动性癫痫持续状态易累及面、眼或上肢，在面部倾向于阵挛性发作，在肢体则倾向于强直—阵挛性发作，有时可累及对侧肢体，偏身痉挛性发作间隙常

有神经系统体征，抽搐的一侧肢体常有短暂的轻偏瘫，称为Todd麻痹，有时出现巴氏征阳性等锥体束损害的体征，患者可以伴有某种程度的意识障碍及植物神经症状。

常规脑电图上，在额叶、中央区、前颞常可发现发作性棘波、慢波及8～15次/秒的募集节律，少数患者脑电图也可无异常改变。

（三）复杂部分性癫痫持续状态

此种发作临床上罕见，常表现为两种形式，一是患者长时间的处于朦胧状态，并有反应迟钝，部分性语言及似有目的的自动症。二是患者有一连串的复杂部分性发作，并伴有凝视、毫无反应、语言障碍、固定不变的自动症，两次发作期间意识处于朦胧状态。

脑电图上常示持续的慢波，以意识朦胧状态时尤为明显，或者在弥散性慢波的背景上出现颞叶的棘慢波放电。

（四）失神性癫痫状态

发作时意识混浊，精神错乱，轻度意识障碍时，只有思维及反应变慢，不易被发现，当有严重意识混浊时，则缄默不语或语言单调、少动、定向力丧失，也可发展成木僵昏睡状态，所有的精神活动都丧失，患者仅对强烈的刺激有反应，部分患者发作时有面、睑及手的自动症，发作可持续30分钟至12小时或更长。失神性癫痫状态以儿童多见，但有相当一部分出现在成人。需要与其鉴别的疾病有药物中毒、各种原因引起的精神障碍、代谢性疾病、复杂部分性癫痫状态、癔病及某些结构性脑损伤。

脑电图在鉴别诊断中有决定意义，常表现为持续或间断的棘慢波放电，可以是规则的3次/秒的棘慢波，但更多见的是2～3次/秒的不规则的棘慢波或多棘慢波放电。

脑电图的改变对于诊断起决定作用，其不但可以区别癫痫和精神病，且可发现局限病灶和具有特征性的脑电异常。在癫痫状态时，脑电图均有癫痫性电活动，即棘波、棘慢波、多棘慢波、尖波、尖慢波，阵发性高波幅慢活动或阵发性一侧异常放电等。

（迟兆富 刘学伍）

第七节 诊 断

由于癫痫临床表现复杂多样，可由不同病因引起，诊断时必须尽量获得多方面的资料，层层分析，综合判断，以便确诊并进行针对性病因治疗。癫痫的诊断应解决四个方面的问题。

一、患者的发作性症状是否为癫痫性的？

患者就诊时绝大多数是在发作间歇期，体格检查无异常所见。因此诊断的依据根据病史，但患者于发作时除单纯的部分性发作外多有意识丧失，难以自述病情。只能依靠目睹患者发作的亲属、或其他人叙述发作时的表现和整个发作过程，包括当时的环境，发作时程，发作时的姿态、面色、声音，有无肢体抽搐和其大致的顺序，有无怪异行为和精神失常等。了解发作时有无意识丧失对诊断全面性强直－阵挛发作非常关键，其间接证据包括舌咬伤、尿失禁、可能发生的跌伤和醒后头痛、肌痛等。但别人的叙述观察常不够细致精确，医生如能目睹患者的发作，对诊断有决定性的作用。癫痫有两个最重要的特点，即发作性和重复性。发作性是突然发生，突然中止；重复性即有一次发作后，在一定的间隔后

会有第二次以至更多次完全相同的发作。仅有一次发作不能诊断为癫痫。

脑电图对癫痫的诊断有很大帮助。有诊断意义的异常为癫痫样波，包括棘波、尖波、棘（尖）慢复合波和多棘慢复合波。爆发性异常对癫痫的诊断也有意义。爆发指的是一种脑电图现象突然开始，突然终止，在频率、波形、波幅等方面不同于背景，而且突出于背景。爆发的内容可以是高波幅慢波，高波幅快波甚至α波；也可以是癫痫样波。但在常规脑电图由于记录时间有限（20～30分钟）在明确为癫痫的患者中仅20%～30%可以记录到癫痫样波或爆发，30%～40%为非特异性变化如慢波增多，对癫痫的诊断无帮助。尚有20%～30%脑电图正常。70年代以来应用于临床的携带式脑电图监测（TEEG）技术可以持续监测24小时以上，可提高癫痫样波或爆发的阳性率达80%以上。尤其是录像及脑电图监测（TEEG－VR）可同时监测患者发作的情况及当时的脑电图变化，对癫痫的诊断、鉴别诊断及分型均有重要意义。如对40例难治性癫痫的TEEG－VR监测发现47.5%过去分型有误，20%证明为混合型发作而非单一类型发作，30%为精神性发作（癔病）而非癫痫。不但纠正了过去诊断的错误而且有助于提高疗效。

癫痫需要与各种发作性疾病鉴别如：

（一）癔病

癔病有时表现为全身肌肉的不规则收缩，而且反复发生，须与强直－阵挛发作鉴别。询问病史可以发现癔病发作皆在有人在场和受到情感刺激时出现。发作过程一般较长，持续数十分钟或数小时，甚至整日整夜的发作。常伴有哭泣和叫喊。并无意识丧失和大小便失禁，也无撞伤。若在发作中检查，则可见到肌肉收缩并不符合强直－阵挛的规律，瞳孔、角膜反射和跖反射并无改变。

值得注意的是，有的精神运动性发作的癫痫患者，尤其是慢性患者，不少具有不同程度的精神异常，包括情感反应。因此发现癔病色彩并不能排除癫痫。如果提示有精神运动性发作的依据，仍须做进一步检查。

（二）晕厥

晕厥也是短暂的意识障碍，有时伴有短暂的上肢阵挛，需要和各种失神发作鉴别。血管抑制性晕厥前，大多有情感刺激或疼痛刺激史；由于静脉回流减少的晕厥多在持久站立、脱水、出血或排尿、咳嗽时出现；直立性低血压晕厥多在突然起立时发生；心原性晕厥多在用力或奔跑时出现。多数的晕厥在发病前先有头昏、胸闷、眼前黑蒙等症状，不似失神发作的突然发生，意识和体力的恢复也远较缓慢。

（三）过度换气综合征

焦虑状态和其他神经官能症患者，可因主动的过度换气而产生口角和肢端的麻木或感觉异常，可伴有头昏和手足抽搐。诊断时可嘱患者过度换气试验，以观察是否能重复产生同样的症状。

（四）偏头痛

头痛性癫痫须与偏头痛鉴别。前者的头痛发作是突然的，持续时间不长，多持续几分钟，很少伴有恶心、呕吐等胃肠道症状，EEG可记录到痫性放电，开始和终止均有明显界限，需要抗癫痫连续治疗方可奏效。而偏头痛发作是渐进性的，常为单侧，多为波动性头痛，多持续时间较长，一般为数小时或1～2天，常伴有恶心、呕吐等胃肠道症状，EEG不能记录到痫性放电，多为非特异性慢波。偏头痛初始时用酒石酸麦角胺咖啡因可控制发

作。

（五）短暂性脑缺血发作（TIA）

TIA是指颈动脉或椎－基底动脉系统一过性供血不足，导致供血区的局灶性神经功能障碍，出现相应的症状及体征。一般症状在5分钟内即达高峰，一次发作常持续5～20分钟，最长不超过24小时，但可反复发作。本病应与局限性癫痫发作相鉴别。TIA多见于老年人，常有动脉硬化、高血压、冠心病、糖尿病等危险因素，症状持续时间数分钟至数小时不等，症状多局限于一侧肢体、面部等，可反复发作，体检可见眼底呈脑动脉硬化征象，EEG检查多正常，颅脑CT扫描正常，少数可有腔隙性脑梗死。而癫痫可见于各种年龄，除老年人继发于脑血管病的癫痫外，前述的危险因素在癫痫患者中并不突出，癫痫发作持续的时间多为数分钟，极少超过半小时。局限性癫痫的症状开始为一个上肢后而扩展到全身，发作后体检一般无异常，EEG可发现局限性异常脑波或痫样波，CT可发现脑内病灶。

（六）发作性睡病

发作性睡病为睡眠障碍的一个类型，是一种原因不明的睡眠障碍，表现为发作性不可抗拒的睡眠，可伴有猝倒症、睡眠麻痹和入睡幻觉等，表现为发作性睡病四联症。仅10%的患者具有上述四联征的全部症状。本病多在儿童期和青年期起病，以10～20岁最多。每次发作持续数分钟至数小时，多为10～20分钟，自动清醒并立即恢复工作。每日发作数次。神经系统检查多正常，少数患者有肥胖和低血压。睡眠监测可发现特异性异常，白天的发作性入睡为快速眼动相睡眠（REM）；夜间睡眠与健康人不同，其睡眠周期从REM开始，而健康人则以非快速眼动相睡眠（NREM）开始。本病应与失神性癫痫鉴别。失神性癫痫起病年龄较发作性睡病早，儿童多见。失神性癫痫是突然的意识丧失而非睡眠。失神性癫痫有的伴有失张力，但持续时间短暂，一般仅数秒钟，EEG可见3次/秒的棘-慢波综合，是失神性癫痫的特征性改变，有重要的鉴别价值。

此外，癫痫还应与发作性精神症状以及发作性其他内脏症状等鉴别。如正确掌握癫痫及上述疾病的特点，诊断一般并不困难。但癫痫与癔病的鉴别如未看到患者发作有时很难明确。

二、如果是癫痫，发作类型是什么？是否为特殊的癫痫综合征？

如能掌握各类型发作的特点，通过仔细询问病史，仔细分析，大多数患者的发作类型的判断并不困难。但确有少数患者其发作类型难以从病史得到明确的答案。TEEG－VR监测对此有很大帮助。

三、如果是癫痫，是否有一局限性病灶？病因是什么？是原发性癫痫还是症状性癫痫？

临床应根据下列几个方面综合的考虑原发性癫痫，例如家族史，发病年龄，发作现象（如大发作并无继发性GTCS的先兆和/或头、眼偏斜，意识丧失很早发生），EEG记录（非特异性弥散的节律紊乱或正常；EEG也常用以区别失神发作和短暂的复杂部分性发作），以及体征正常等。症状性癫痫在病史及体检两方面均可找到线索。病史方面，如围产期异常、头颅外伤、脑炎、脑膜炎病史等。或同时有其他神经系统症状如剧烈头痛、偏

瘫或单瘫以及智力低下等。也可以有全身症状，如低血糖发作、代谢或内分泌障碍、阿-斯综合征、寄生虫如血吸虫、肺吸虫、猪绦虫等。对于发病年龄在中年以上的患者，即使体检和 EEG 均未发现异常，也还不能完全排除症状性癫痫，尚须随访复查，必要时做其他辅助检查。

四、对于症状性癫痫应鉴别病因是脑部还是全身性疾病？

（一）引起癫痫的全身性疾病

1. 低血糖症　发作时间多在空腹或剧烈运动后。一般先有心悸、头昏、出汗、恶心、烦躁等症状，甚至行为失常。有此类病史者要做空腹血糖测定以进一步诊断。

2. 低血钙症　对于有手足抽搐、长期腹泻、脂肪泻或甲状腺手术史者，或在体检中发现佝偻病畸形的患者，需做血钙、磷测定。

3. 氨基酸尿症　对于智力发育不良，肤色发色偏淡，肌张力增高，或伴有震颤和手足徐动的患儿，要怀疑苯丙酮尿症，可做尿液检测。其他较少见的类型多有尿的异色、臭味，有条件时做相应的生化检查。

4. 急性间歇性血卟啉症　有腹痛、呕吐、腹泻和周围神经病变伴发癫痫者，宜做尿液或血液检查。

（二）引起癫痫的脑部疾病

病史（产伤史、高热惊厥史、脑炎脑膜炎史、脑外伤史、卒中史等）和发病年龄可以提供一些证据。体检中若发现如颅内肿瘤的定位体征和视乳头水肿，脑动静脉畸形的头部杂音，脑囊虫病的皮下结节等，则可提供病因线索。病因未明者，除有明显弥散性脑病现象者外，一般常需做进一步检查，如脑血管造影、同位素脑扫描、CT、MRI 等。

诊断癫痫的辅助检查：

1. 神经电生理检查　脑电图所见已在前面描述。传统的脑电图记录、包括头皮电极和特殊电极，如蝶骨电极、鼻烟电极、卵圆孔电极和颅内电极。颅内电极包括硬膜下电极和脑内深部电极。硬膜下电极包括线电极和栅电极，放置在可能是癫痫区域的脑部，往往可以确定癫痫灶和癫痫区域，并可以利用电刺激方法确定运动、感觉和语言的界限，称为功能定位图，对规划手术切除范围有很大帮助。

传统的脑电图记录方法，虽然能确定癫痫灶和癫痫区域，但往往无法将脑电图的癫痫发作与临床发作症状正确的联系起来。因此，利用闭路电视或电视影象与脑电图同时记录作长程监视，往往能记录到多次习惯性癫痫发作，区别假性癫痫和确定癫痫发作开始和临床症状的关系。

新发展的脑磁图（magnetoencephalogram，MEG），对脑深部的癫痫放电电源（dipole-source）能提供更准确的定位。

2. 神经影象学检查　CT 和 MRI 大大提高了癫痫病灶结构异常的诊断，50%～70%的症状性癫痫（symptomatic epilepsy）可以在 CT 或 MRI 上看到病理结构变化。

CT 和 MRI 看到的是静态的构造异常，对因癫痫状况存在引起的脑功能失常无法正确估计。目前已在临床应用脑功能检查，包括阳离子衍射断层摄影（positron emission tomography，PET）、单光子衍射断层摄影（single photon emission tomography，SPECT）和 MRI 光谱分析仪（magnetic resonance spectroscopy，MRS）。PET 可以测量脑的糖和氧的代谢、脑血流

和神经递质功能变化。SPECT亦可以测量脑血流、代谢和神经递质功能变化，但是在定量方面没有PET准确。MRS可以测量某些化学物质，如乙酰天冬氨酸、含胆碱物质、肌酸和乳酸在癫痫区域的变化。

3. 神经生化的检查 目前已经应用的离子特异电极和微透析探针，可以放置在脑内癫痫区域，测量癫痫发作间、发作时和发作后的某些生化改变。

4. 神经病理检查 是手术切除癫痫病灶的病理检查，可以确定癫痫病因是由脑瘤、瘢痕、血管畸形、硬化、炎症、发育异常或其他异常引起。

5. 神经心理检查 此相检查可以评估认知功能的障碍，可以判断癫痫病灶或区域在大脑的哪一侧。

6. 其他辅助检查 如临床上怀疑为症状性癫痫，除血、尿、大便化验，头颅X线平片外，根据情况还可以作下列检查：

（1）脑脊液 中枢神经系统感染如病毒性脑炎时压力增高、白细胞增高、蛋白增高，细菌性感染时还有糖及氯化物降低。脑寄生虫病可有嗜酸性粒细胞增多。中枢神经系统梅毒时，梅毒螺旋体抗体检测阳性。颅内肿瘤可以有颅内压增高、蛋白增高。

（2）血清或脑脊液氨基酸分析 可以发现氨基酸代谢异常。

（3）气脑或脑室造影 可以发现脑萎缩、脑室系统肿瘤、脑穿通畸形及一部分脑肿瘤。

（4）脑血管造影 可以有助于诊断脑肿瘤、脑脓肿、脑血管畸形、脑血管病、硬膜下血肿等。

（5）同位素脑扫描 有助于诊断脑肿瘤及脑血管病。

（6）脑超声波（A型）检查 大脑半球占位性病变时可发现中线向对侧移位。

近年来，由于CT、MRI的广泛应用，气脑或脑室造影、同位素脑扫描、脑超声波检查已基本弃用。

（刘学伍 迟兆富）

第八节 药物治疗

癫痫的治疗可分为控制发作、病因治疗、外科治疗、一般卫生及预防5个方面。其中最重要的是控制发作，目前以药物治疗为主。

目前尚无纠正癫痫的基本病理异常的疗法和药物，因此不能短期治愈。只能通过各种途径控制发作。

（一）抗癫痫的临床药物动力学

抗癫痫药进入人体内后经过一系列代谢过程：通常药物是经口摄入，从肠道吸收后进入血液循环，进入血液后一部分立即与血浆蛋白结合失去抗癫痫活性，只有未结合的游离部分才能通过血脑屏障进入脑内。任何一瞬间血液中的药物浓度取决于吸收、代谢和排出之间的平衡。有些代谢的中间产物也具有抗癫痫作用，如丙戊酸的一些代谢产物。这些环节中的任何一个发生异常均可影响疗效。

药物的吸收与剂型、易溶性、用药方式有关。不同药物与血浆蛋白结合能力有很大差别。苯妥英钠和丙戊酸只有10%为游离型，乙琥胺则为100%。事实上同一种药物在不同

情况下与蛋白结合的程度也有差别。在慢性肾功能衰竭时的低蛋白血症，使抗癫痫药的结合部分减少，而游离部分增多，以致容易出现中毒症状。有些抗癫痫药在结合位点有相互竞争现象，在苯妥英钠与丙戊酸钠间最为明显，两药合用时血内苯妥英钠游离部分上升。这种现象称之为药物间相互作用。抗癫痫药间，抗癫痫药与其他药物间也有相互作用。

大多数抗癫痫药均非原型排出，而是通过生物转化变成一种或多种代谢产物后排出。在肝脏内通过微粒体酶来推动代谢进程，一般是在药物上加一个羟基或脱掉一个甲基。这些变化是非线性的，如每日100mg药物使血浆浓度达到20μg/ml。而每天服200mg，血浆浓度为30μg/ml，而非40μg/ml。在增减药量时应注意这种非线性关系。

药物通过血循环分布于各组织，药物向脑组织的弥散程度决定于脑与血中药物浓度差。只有游离部分才能决定浓度差，因此药物与血浆蛋白的结合程度最终影响疗效。药物在体内分布以后，血浆浓度逐渐下降，下降速度取决于肝脏对药物的代谢率和肾脏的排泄率。药物的代谢转化、储存和排泄过程叫清除。在清除期药物血浆浓度从最高值下降到50%所需的时间叫半衰期。为了使药物在血液中维持稳定的有效浓度以达到最佳疗效，应根据半衰期的长短决定用药间隔。为了避免血液浓度的波动大于50%，两次用药间隔必须等于或小于半衰期。

临床上定期监测药物血浓度，据此调整用量，使血浓度稳定地保持在有效浓度范围内，可以明显提高疗效，减少不良反应。

（二）抗癫痫药物的作用机制

1. 作用于细胞膜　抗癫痫药带负电荷，可以阻断神经元的反复放电。并可促使钙离子与神经元的细胞膜结合，增强膜的稳定性。

2. 作用于离子转运系统　抗癫痫药影响细胞膜对于钾、钠离子的通透性，使细胞外钾离子浓度降低，使膜的稳定性增加。

3. 作用于神经递质　抗癫痫药可以通过不同途径增加GABA浓度或活性；或抑制兴奋递质及其受体的活性达到控制发作的目的。

4. 影响细胞内代谢过程　如干扰突触小体部位的磷酰化过程，影响递质的合成。

（三）药物治疗原则

任何疾病的药物治疗均应遵循一定的原则，才能提高疗效。在癫痫的治疗中尤为重要。目前有效的抗癫痫药物可使约80%的癫痫患者癫痫发作得到控制。临床应用抗癫痫药物应掌握以下原则：

1. 根据发作类型用药　抗癫痫药均为对某一发作类型疗效最佳，对其他类型的发作疗效差或无效，甚至有相反的作用。如乙琥胺对失神发作疗效最佳，对其他类型发作无效。苯妥英钠对强直阵挛发作有效，有报道可以诱发失神发作。临床上可根据癫痫发作类型选用抗癫痫药物（表32-5）。

表 32-5 癫痫发作类型与临床选药

癫痫发作类型	一线药物	二线药物
单纯及复杂部分性发作、部分性发作继发全身性发作	卡马西平、苯妥英钠、苯巴比妥/扑痫酮	氯硝安定、氯羟安定丙戊酸钠
全身强直-阵挛发作（GTCS）	卡马西平、苯妥英钠、苯巴比妥/扑痫酮、丙戊酸钠	乙酰唑胺、噢沙西泮、氯硝西泮
失神发作	乙琥胺、丙戊酸钠	乙酰唑胺、氯硝西泮
强直性发作	卡马西平、苯巴比妥、苯妥英钠	噢沙西泮、氯硝西泮、丙戊酸钠
失张力性和非典型失神发作	噢沙西泮、氯硝西泮、丙戊酸钠	乙酰唑胺、卡马西平、苯妥英钠、苯巴比妥/扑痫酮
肌阵挛性发作	氯硝西泮、丙戊酸钠、乙琥胺	乙酰唑胺、噢沙西泮、氯硝西泮、苯妥英钠
婴儿痉挛症	促肾上腺皮质激素（ACTH）	氯硝西泮

2. 用药时机的选择　明确癫痫诊断是用药的前提。如一年内有两次或两次以上的癫痫发作应予用药。第一次发作后的再发率为27%～82%，较高的复发率见于进行性或器质性脑病，脑电图有明确的阵发性棘慢波或频发的局灶性棘波的患者，亦见于部分性发作，有神经科体征，精神发育迟缓或精神障碍者。如首次发作时无上述情况，其复发的危险性较小，可推迟用药，进行临床观察。患者如存在明确的促发因素，如药物、酒精、疲劳、紧张、光敏等，应先去除这些因素，经过观察，依据情况再行用药治疗。

3. 长期用药　一旦找到可以完全控制发作的药物和剂量，就应不间断地应用。一般应于发作完全控制后如无不良反应再继续服用3～5年，方可考虑停药。还应根据病因、发作类型及发作频率的不同作不同的处理。如有脑炎史、产伤史的症状性癫痫用药时间应长，复杂部分性发作停药应慎重。发作频繁而脑电图异常者亦应长期用药。停药时应逐渐减量，从开始减量到停用，应不少于半年。

4. 规则用药　在长期用药的同时应规则按时服用，这样才能保持稳态有效血浓度以达到抗癫痫的目的。

5. 单一药物治疗　由于两种或两种以上抗癫痫药物联合使用易致慢性中毒，中毒后易使发作加频，所以目前多主张用一种药物，如排除选药有误、剂量不足、服药不规则等因素而确认单药治疗失败后，方可加用第二种药物。如失神发作或肌阵挛发作无法用单药控制者，可合用乙琥胺和丙戊酸钠，或其一加用苯二氮卓类可有效。但化学结构相同的药物，如苯巴比妥和扑痫酮，氯硝西泮和地西泮等不宜联合使用。两种以上药物联合使用更属禁忌。Mattson（1990）的多中心研究结果显示，单药治疗无效的患者用两种药物治疗有40%有效。单药治疗宜从小量开始，逐渐增加剂量直至达到有效的控制发作而不产生不良反应的剂量，亦即达到稳态有效血浓度。在血浓度监测下维持此剂量，不可任意减量或增

加剂量。多种药物联合治疗因有药物间相互作用，不但不能提高疗效减少中毒反应，有时反而降低疗效。这已为血浓度的研究证实。对混合型癫痫，可以根据发作类型联合用药，但以不超过3种药物为宜。如一种药物观察2~3个月确实无效或出现不良反应，可逐渐换用另一种药物。切忌突然停用。

6. 调整用药剂量原则 一般宜从小剂量开始，然后逐渐增量，以既能控制发作，又不产生毒性反应的最小有效剂量为宜。由于存在个体差异，用药需采取个体化原则。儿童需按体重计算药量，婴幼儿由于机体对药物代谢较快，用药剂量比年长儿童相对较大。苯巴比妥和苯妥英钠的半衰期较长，药物浓度稳定后可改为每日1次。发作频繁又难以控制者不应强求完全控制发作而过分增加药量以致产生不良反应。应考虑患者的生活质量。用药后患者发作明显减少，程度减轻，对日常生活及学习或工作无不良影响者较为理想。

7. 换药原则 换药宜采取加用新药及递减旧药的原则。至少有3~7日的过度期。不宜加用新药后骤然停用原来的旧药，这样会引起癫痫发作加重或诱发癫痫持续状态。

8. 减药及停药原则 目前多主张癫痫完全不发作后，再根据发作类型、发作频率、药物毒性反应的大小，再继续服药3~5年，然后逐渐停药。撤除抗癫痫药的原则是：①GTCS的停药过程不少于1年，失神发作不少于6个月。原来用药量较大者，停药所需的时间也应较长；②切忌突然停药，常可招致癫痫持续状态；③明确的器质性脑病、神经系统有阳性体征、精神障碍、持续存在的脑电图阵发性异常、部分性或混合性发作均影响停药时间；④有些器质性脑病的癫痫患者可能需要终生服药；⑤有人主张发病年龄大于30岁者需谨慎停药，因其停药后复发率在50%以上，需长期服药或终生服药。据统计，约70%的癫痫患者在经过一定的缓解期停药后并不复发。停药后以部分性发作复发率最高，GTCS和失神小发作复发率最低。

（四）常用抗癫痫药（表32-6）

表32-6 常用抗癫痫药

药物名称	有效血浓度（μg/ml）	中毒血浓度（μg/ml）	血浆半衰期（小时）	剂量		副作用		
				成人（mg/d）	儿童（mg/kg.d）	轻	中	重
苯巴比妥	15~30	>40	96±12 婴儿47±8	90~300	2~5	嗜睡、烦躁	皮疹、共济失调	剥脱性皮炎
苯妥英钠	10~20	>20	24±12	200~500	3~8	胃肠反应、齿龈增生、毛发增长、失眠、头痛	皮疹、眼震、复视、呐吃、共济失调、贫血、低血钙、高血糖	剥脱性皮炎、粒细胞缺乏症、淋巴结肿大、脑病
扑痫酮	5~15	15	18±6			嗜睡、烦躁	共济失调、眩晕、皮疹、贫血、抑郁	剥脱性皮炎

（续表）

药物名称	有效血浓度（μg/ml）	中毒血浓度（μg/ml）	血浆半衰期（小时）	剂量		副作用		
				成人（mg/d）	儿童 mg/（kg.d）	轻	中	重
乙琥胺	40~80	>100	36±6	750~1500	20~30	胃肠反应、头痛、眩晕	皮疹	精神症状、血小板减少、粒细胞缺乏
丙皮酸钠	50~100	>100	6~10	400~1200	5~10	胃肠反应、嗜睡、脱发、头痛、震颤、体重增加	皮疹、共济失调	肝损害、血小板减少
卡马西平	4-10	>10	>14			胃肠道反应、嗜睡、头痛	皮疹、血白细胞减少、眩晕、复视、共济失调眼震	再生障碍性贫血、精神症状、剥脱性皮炎
安定	0.16~0.70	-	2~6			嗜睡	-	--
氯硝安定	0.013~0.072	-	22~38			嗜睡、不宁、便秘、唾液增多	皮疹、呐吃、共济失调、精神症状	

1. 巴比妥类 最常用的是苯巴比妥（phenobarbital，phenobarbitone），商品名鲁米那（luminal）。对全身性发作及部分性发作有效，对失神发作无效。成人剂量 0.09~0.3g/d，分 2~3 次服用；儿童开始时用 2~3mg/（kg·d），分 2 次服用，必要时可渐增至 5mg/（kg·d）。有效血浓度 10~30μg/ml。最常见的不良反应为困倦，应用 3~4 周后自行消失。剂量过大出现眼球震颤、呐吃、共济失调，甚至昏迷。约 1%出现过敏性皮疹。因其明显影响儿童以及成人的认知功能，现已少用。

2. 乙内酰脲类 最常用的是苯妥英钠（sodium diphenylhydantoin，sodium hydantoin），商品名大仑丁（Dilatin）。对全身性发作和部分性发作有效，也可用于复杂部分性发作、植物神经性发作。对失神发作无效，偶可诱发失神发作。成人每日 0.2~0.5g，分 2~3 次服用；儿童 3~8mg/（kg·d），分 2~3 次服用。有效血浓度 10~20μg/ml。不良反应：齿龈和毛发增生、恶心、厌食、便秘。过量时产生眼球震颤、呐吃、复视、共济失调、眩晕、昏迷。因其明显影响认知功能，现已少用。

3. 琥珀酰亚胺类 最常用的是乙琥胺（ethosuximide），商品名柴伦丁（zarontin）。对典型和不典型失神发作有效，亦可用于肌阵挛发作，对其他类型发作无效。成人每日 0.75~1.5g，分 2~3 次服用；儿童 20~50mg/（kg·d）。有效血浓度 35~50μg/ml。不良反应：厌食、困倦、恶心、呕吐、头昏、头痛等。少数成年人有谵妄、朦胧状态或精神分裂症样症状。偶见皮疹、粒细胞减少、甚至严重骨髓抑制。

4. 苯二氮卓类 硝基安定（nitrazepam, Mogadan）：适用于肌阵挛发作、失张力发作和失神发作，对复杂部分性发作亦有效。成人用量5~25mg/d，婴儿2.5~7.5mg/d，幼儿5~15mg/d，儿童5~30mg/d，分2~3次服用。有效血浓度0.015~0.05μg/ml。不良反应有嗜睡、共济失调。偶有皮疹。

氯硝基安定（clonazepam），商品名氯硝西泮。适应证及不良反应与硝基安定相同，但镇静作用小。抗癫痫作用比硝基安定大5倍。成人每日3~12mg；儿童0.01~0.05mg/(kg·d)。有效血浓度0.015~0.05μg/ml。

5. 亚氨基芪类 最常用的是酰胺咪嗪（carbamazepine），商品名得理多（Tegretal）、痛可定、痛惊宁及卡马西平，对复杂部分性发作效果好，可以减轻行为异常及精神呆滞，对全身强直-阵挛性发作、单纯部分性发作也有效。成人每日0.2~1.2g，分2~3次服用；儿童5~20mg/（kg·d）。应先从小量开始。有效血浓度3~8μg/ml。不良反应：头昏、头痛、困倦、胃部不适、恶心、呕吐、皮疹、粒细胞减少等。过量可致共济失调、复视、眼球震颤。曾有严重反应的报道，如再生障碍性贫血、黄疸、剥脱性皮炎、狼疮综合征等。

6. 丙戊酸类 在化学结构上与上述抗癫痫药不同，为不含氮的直链结构。

丙戊酸钠（vaproic Na），商品名德巴金（Depakine），抗癫灵。对各类发作均有效，对全身性发作（包括全身强直-阵挛性发作、失神性发作、肌阵挛性发作）的疗效优于部分性发作，对其他药物无效的发作有较好的疗效。成人每日0.4~1.2g，分2~3次服用；儿童5~10mg/（kg·d）可达20~40mg/（kg·d）。有效血浓度40~90μg/ml。约20%患者出现不良反应，多为一过性而且较轻，不必停药。主要有胃肠道反应，食欲不振、恶心、呕吐，偶有腹泻、便秘以及体重增加、脱发等。少见的不良反应有血氨增高、兴奋不安、攻击行为、共济失调、头痛、震颤、皮疹等。偶可引起急性胰腺炎及不可逆的肝损害，应特别重视。

丙缬草酰胺（Valprmide），商品名癫健安。适应证与不良反应与丙戊酸钠相似，但疗效比后者稍差。成人每日0.6~1.2g。

（五）新一代抗癫痫药

1. 氨烯己酸（vigabatrin） 商品名Sabril。是合成的GABA类似物，为γ-氨基丁酸转氨酶（GABA-T）抑制剂。本药与神经元内GABA-T产生不可逆的结合，阻断GABA分解使脑内GABA浓度增加。不与蛋白结合。成人每日2~3g。对难治性部分性发作附加治疗有较高的疗效。对难治性癫痫的有效率为34%，对复杂部分性发作为50.5%。对失神及肌阵挛发作疗效欠佳，甚至可加重发作。不良反应较轻，有困倦、乏力、头痛、头晕、共济失调、复视、记忆力障碍、行为异常；偶见意识障碍、血色素及粒细胞下降。据报道，偶有患者出现雷诺现象。实验动物有髓鞘水肿空泡形成，在人少数病理检查未发现有此现象。

2. 拉莫三嗪（lamotrigine） 抑制谷氨酸释放，稳定过度兴奋的神经元，起到抗癫痫作用。其治疗谱与苯妥英钠相似，对部分性发作及继发性全身性发作有效。难治性癫痫加用或单用使70%的患者发作次数减少。作用时间较苯妥英钠长，其半衰期为24小时，故可每日1次。但丙戊酸可延长其半衰期。成人用量每日200~400mg，少数患者50~150mg。它不改变同时应用的其他抗癫痫药的血浆水平，耐受性较好。不良反应有：共济失调、抑郁、复视、困倦、无力、呕吐等。8.6%因皮疹及发作次数增加而需停药。

3. 加巴喷丁（gabapentine） 商品名 Neurontin。为合成的 GABA 类似物，但并非通过 GABA 起作用。机制不明。对难治性全身性发作，单纯部分性发作作为加用治疗有效，对失神发作的效果不肯定，成人用量每日 900～1 800mg。不良反应较轻：困倦、乏力、头昏、共济失调、眼球震颤等。

4. 奥卡西平（oxcarbazepine） 商品名 Trileptal。是酰胺咪嗪的酮基衍生物，耐受性更好，肝酶诱导作用小。其代谢产物 10，11－二氢－羟基酰胺咪嗪（MHD）亦有抗癫痫作用。适应证与酰胺咪嗪相同，不良反应很少，尤其是较少出现皮疹，服用酰胺咪嗪出现皮疹者，改用奥卡西平后仅 27%出现皮疹。某些患者应用酰胺咪嗪疗效不佳，改用奥卡西平单药治疗后发作频率可减少。

5. 托吡酯（topiramate） 阻止电压活动性钠通道，增强 GABA（A）受体，阻滞谷氨酸受体。对部分性发作及继发性全身性发作有效，成人用量 200～1 000mg/d。

6. tiagabine GABA 重吸收抑制剂。对部分性发作及继发性全身性发作有效。13%因不良反应而停药，包括眩晕、无力及神经过敏。成人用量 10～15mg/d。

7. remacemide hydrochloride 作用于电压敏感性钠通道。可降低神经元重复放电，提高兴奋性递质受体惊厥阈。对难治性部分发作有效。成人用量 800～1 200mg/d。不良反应：眩晕及胃肠道障碍。

8. felbamate 通过兴奋性递质受体及 GABA 起作用。对难治性部分性发作及继发性全身性发作和 Lennox－Gastaut 综合征有效。不良反应：恶心、呕吐、眩晕、厌食、困倦、复视及体重下降。严重不良反应为再生障碍性贫血，出现率为 1/4 000～6 000，死亡率 1/2 万。

9. 氟桂利嗪（flunarizine） 商品名西比灵（sibelium）、舒脑和奥力保克等。其治疗谱与卡马西平和苯妥英钠相似。半衰期平均 18 小时，故每日只需 1 次。其副作用主要为嗜睡，偶见体重增加。Overweg 认为在钙离子通道拮抗剂中，只有氟桂利嗪易通过血脑屏障而具有抗癫痫作用。氟桂利嗪可能对钙离子流的膜具有稳定作用，阻滞兴奋性活动的扩散。

10. MK－801 是一种非竞争性 NMDA 受体拮抗剂，是通过抑制谷氨酸活力来促进多巴胺能机制。

11. stiripentol，progabide，milacemide，mexiletine，levetiracetam，deginamide，rufinamide，fosphentoin，valproyl glycinamide，galitoline 等正在试用中。

（六）癫痫持续状态的治疗

癫痫持续状态，特别是惊厥性癫痫持续状态如不及时治疗，可致永久性脑损害，或因生命功能衰竭和严重并发症而死亡。因此要按急症处理，进行果断有力的治疗，其目的是：①控制惊厥发作；②预防脑水肿、低血糖、酸中毒、过高热、呼吸循环衰竭等并发症；③积极寻找病因。其处理原则为：

1. 迅速控制癫痫发作 全身强直－阵挛性癫痫持续状态和儿童偏侧癫痫持续状态尤其需要快速终止发作。可依据癫痫持续状态的类型选择用药。用药时应注意：①首选速效药物静脉给药；②首剂量要足；③当发作控制不良时，要毫不犹豫地重复给药；④对顽固性病例应多药联合应用；⑤发作控制后应给予足够的维持量。

2. 尽快采取维持生命的措施 纠正缺氧，如在身体防护避免舌咬伤的同时，应注意

吸痰，保持呼吸道通畅，给氧，注意气管插管的通畅及过度换气，必要时行气管插管及人工辅助呼吸。

3. 积极防治脑水肿，保护脑组织 可给予20%甘露醇125~250ml快速静滴，也可配合利尿剂应用。亦可应用地塞米松10~20mg静滴。尼莫地平4mg或尼莫通10mg缓慢静滴，至少在6小时内滴入，有脑保护作用。

4. 降温、防治感染，预防和控制并发症 高热者宜物理降温。可预防性应用抗生素，并检测血糖、电解质、肝肾功能、动脉血气、进行ECG检查，有条件者也应做EEG检测。

5. 积极纠正癫痫发作引起的全身性代谢紊乱、水电解质失调及酸中毒如低血糖、低血钙、低血钠、低血镁、高渗状态及肝性脑病等。

6. 及时识别和纠正可能的促发因素并做相应的处理，同时应注意所选药物的毒性作用，如氨茶碱、可卡因、利多卡因、异烟肼及三环类抗抑郁药均可诱发痫性发作，应更换其他药物。

癫痫状态一系列严重后果均源于惊厥持续或反复发作。因此，在短期内控制发作至关重要。肌内注射抗癫痫药已证明吸收不稳定，难以达到目的，反复小量肌内注射用药不但不能控制发作，而且很容易超过极量。静脉注射抗癫痫药是惟一可行的有效方法。

目前首选安定静脉注射。成人10~20mg安定稀释至10ml缓慢静脉注射，每分钟不超过2mg，可迅速控制发作。33%在3分钟内发作停止，80%在5分钟内发作得以控制。但静脉注射半衰期短，停药后10~20分钟可复发。20分钟后可重复应用，但12小时累积量不应超过50mg。亦可用静脉点滴，安定50mg，加于500ml液体内，以每小时80ml速度点滴，使血浓度达到0.2~0.8μg/ml。成人每24小时不超过100mg，儿童不超过0.25~1.0mg/(kg·d)。幼儿亦可直肠给药，剂量为0.5mg/kg。

氯硝安定(clonazepam)，药效是安定的5倍，半衰期22~32小时。成人静脉注射的首次剂量为3mg，注射后数分钟即奏效，对各型癫痫持续状态效果俱佳。但对呼吸及心脏的抑制较强，应用时需多加注意。

氯羟安定(lorazepam)，作用比安定强5倍。半衰期12~16小时。0.1mg/kg，以每分钟1~2mg的速度静脉注射。首次最大剂量不宜超过5mg，一般注射3分钟后可控制发作。如未控制发作，5分钟后可重复应用同样剂量。应用此药时也应注意呼吸抑制。

苯妥英钠，起效慢(30~60分钟后)，作用时间长(半衰期10~15小时)，对GTCS持续状态效果尤佳。本药不影响意识，也不抑制呼吸，可与安定联合用药。成人剂量为15~18mg/kg，儿童为18mg/kg，溶于生理盐水中静脉注射。成人注射速度为每分钟50mg。可致血压下降及心律失常，有心功能不全、心律失常、冠心病及高龄者宜慎用或不用。

异戊巴比妥，成人每次剂量为0.25~5.0g，儿童1~4岁0.1g，5岁以上0.2g，用注射用水稀释成5%的溶液，成人以每分钟50mg的速度缓慢静脉注射，至控制发作为止。0.5g内多可控制发作，剩余未注完的药物可肌内注射。

苯巴比妥钠，起效慢，肌注后20~30分钟才起作用，1~12小时后血药浓度才达高峰。成人每次0.2g，肌内注射，4~6小时一次。主要用于癫痫控制后的维持用药，此时用量为20mg/kg，以每分钟30mg的速度缓慢静滴；或以0.2~0.4g肌注，每12小时1次以维持抗癫痫作用。该药对脑缺氧及脑水肿有保护作用，但大剂量对肝肾有损害。

副醛，抗癫痫作用强，半衰期3~10小时。成人每次8~12ml，儿童0.1~0.2ml/kg，

深部肌内注射。以后每30分钟肌注5ml，直至发作终止。静脉给药成人5ml缓慢注射，每分钟不超过1ml。也可15～30ml保留灌肠。该药80%经呼吸道排出，可引起剧咳，有呼吸疾病者不用。

10%水合氯醛，成人20～30ml，儿童0.5ml/kg，保留灌肠。

利多卡因主要用于安定静注无效者。用量：成人50～100mg，儿童2～4mg/kg，加入10%葡萄糖溶液内，以每小时50mg的速度静脉点滴。若有效和复发时可重复应用。但因该药可抑制心脏，必须在心肺监测下进行，心脏传导阻滞及心动过缓者慎用。

如静脉用药仍不能控制发作，可在心肺功能监测下，并在麻醉科医师协助下用硫贲妥钠1g溶于5%葡萄糖注射液500ml内静脉点滴。开始快滴25～100mg（12～50ml）可以在数分钟内控制发作，以后每分钟滴入1ml可以维持24～48小时。也可用乙醚吸入麻醉控制发作。

（迟兆富 刘学伍）

第九节 外科治疗

目前癫痫的药物治疗虽有很大进展，但仍有10%～15%患者难以控制发作，可以采用外科治疗。

一、外科治疗的机制

切除癫痫灶、破坏癫痫放电的扩散通路和强化脑内抑制结构。

二、外科治疗的患者选择

具备以下条件者可采用手术治疗：①长期服用抗癫痫药物或经正规服用抗癫痫药物或经血药浓度监测已达有效浓度，仍不能控制癫痫发作，发作频率每月2次以上，病程在4年以上者；②因癫痫发作不能正常工作、学习和生活，已引起一定的智能、精神与发育障碍者；③癫痫灶系一侧性，并局限于某脑区，发作恒定，无自行缓解趋势，手术不会造成严重功能障碍者；④两侧大脑半球广泛性脑电图异常或癫痫灶放电位于脑主要功能区，药物治疗无效可采用多软膜下横纤维切断或大脑半球间连合切断术；⑤可以切除的脑病理性病变，如肿瘤或其他病变。

三、术前准备

手术治疗的前提是癫痫灶的准确定位，常规头皮脑电图由于受到电场传导的影响所定位难以准确无误。常应用一些特殊电极如：鼻咽电极，蝶骨电极，鼻筛骨电极以及密集电极。尤以硬膜下电极和深部埋藏电极监测对癫痫灶定位更为有效。同时结合SPECT及PET定位及Wada试验等功能定位，以及皮层刺激，体感诱发电位皮层记录等电生理方法，可以使定位更为准确而对皮层功能损伤小。脑磁图偶极子定位虽优于脑电图，但价格昂贵，近期难以广泛应用。

四、外科治疗的方法

（一）癫痫灶切除术

80%癫痫灶位于前颞区，故可以作全颞切除术，清醒状态下颞叶特定区域切除术以及选择性杏仁核、海马旁回切除术等。术后出现一过性语言障碍（优势半球手术）如命名困难，一周内可以恢复（30%～60%），持续性语言障碍出现率为5%～7%；还可有记忆、认知功能障碍，1%～4%造成生活困难；抑郁及焦虑占1.3%。额叶癫痫及枕叶癫痫也可行手术治疗。大脑一侧损伤者可行大脑半球切除术。

（二）选择性杏仁核、海马切除术

适应证是：①有单侧杏仁核、海马和海马旁回等颞叶内侧结构起源的癫痫发作，有典型的临床先兆或症状；②对侧海马功能完整；③癫痫起源于手术难以接近的部位，如Wernicke区，且癫痫样放电迅速扩展至同侧颞叶内侧结构；④颞叶内侧结构有形态学病变存在，颞叶内侧基底边缘叶癫痫发作，用卵圆孔电极可记录出痫样放电。具备前两项或后两项均可选择此手术治疗。

（三）传导通路切断术

胼胝体切断术最为常用，是一种姑息性手术，术后仍需用抗癫痫药物维持治疗，术后可有一过性裂脑综合征。多选用胼胝体前部切断术，切开胼胝体的前2/3，即胼胝体嘴、膝和体的前部。2～6个月后若癫痫仍发作频繁，可行胼胝体后部切开术，切开胼胝体的后部、压部及其下的海马连合。适应证为：①有GTCS、强直性癫痫发作和跌倒发作者；②额叶癫痫或多灶性癫痫，不能切除致痫灶者；③药物难治性顽固性癫痫发作至少3～4年，EEG示两侧大脑半球弥漫性癫痫放电或一侧大脑半球痫样放电者。该手术对失张力－肌阵挛性发作、强直性发作、非典型失神发作、额叶癫痫发作（部分性或继发全身性发作）、Lennox－Gastaut综合征、先天性和婴儿偏瘫、Sturge－Weber综合征、Rasmussen综合征、半侧巨颅症和脑皮质发育不全疗效较好。此外尚有立体定向Forel－H区破坏术，穹窿破坏术，内囊破坏术以及多靶点立体定向破坏术等。

（四）多处软膜下横纤维切断术

实验证明12.5mm^{2}的皮层区，或大于5mm^{2}的皮层区即可产生同步性发放。如两个癫痫灶相距6～7mm就会产生两个独立的棘波灶。切断皮层分子层和外颗粒层的横向树突联系（深度不超过4mm）就可以控制癫痫放电的传播，达到控制癫痫发作的目的，又保护了皮层功能。用于难治性全身发作及失神发作，以及癫痫位于大脑主要功能区，如中央前回、中央后回、Broca区和Wernicke区，不能作病灶切除者，此手术术后不引起脑功能障碍。

（五）慢性小脑刺激术

将射频耦合刺激器的一对电极植入于幕下小脑前后叶表面近中线区，将电极导线从皮下引至胸壁皮肤下肌筋膜层。通过体外放射机于术后6～7日开始刺激，频率8～11Hz，脉宽0.5～1.0ms，峰值电压（Vpp）8V。每日刺激4～6次，每次20～30分。少数患者刺激时头痛，尚可发生感染、颅内出血、脑脊液外漏等合并症。疗效可达73%～80%。其机制认为通过顶核投射至网状结构及丘脑非特异性核抑制皮层癫痫发放。但有些技术问题有待改进。主要适应证有：①难治性癫痫；②明确异常的EEG；③智商达70以上；④排除

颅内占位性病变的各类癫痫；⑤对起源于边缘系统的全身性和局灶性癫痫效果最好。此法相对较安全，有效率可达76%。

（六）迷走神经刺激

将螺旋状电极包围在一侧迷走神经外，用脉冲发生器发射刺激信号，刺激频率29～50Hz，电流强度1～3mA，脉冲宽度130～500US，开放时间29～60秒，关闭时间5～60分，刺激时有声嘶，呃逆，咳嗽，颈部不适，颈肌抽动，胸痛等现象。刺激停止后消失，主要用于难治性复杂部分性发作、双侧病灶或无法确定病灶的癫痫、无法行常规手术治疗的顽固性癫痫。有些技术问题有待改进。

（七）癫痫的脑立体定向手术

其理论根据是利用立体定向技术破坏脑深部致痫灶，阻断癫痫的扩散径路，减少神经元的兴奋性，可广泛用来治疗顽固性癫痫。杏仁核破坏术的靶点以杏仁核外侧群为主，适用于颞叶癫痫，合并有行为、情绪改变者尤为适用。Forel－H区破坏术的靶点取Forel－H区的前中央部位，适用于治疗原发性癫痫，对癫痫大发作效果较好。一侧或两侧均可破坏，一般选用双侧破坏，但双侧破坏术并发症较重，可出现缄默、运动不能、平衡障碍、吞咽困难等。

（八）脑冷冻术

脑冷冻术治疗癫痫可降低脑的局部温度，使癫痫放电的神经元受到抑制，癫痫发作也停止。用5～10℃的冷盐水灌洗脑室或硬膜下，或两者同时灌洗，时间持续1小时，可使癫痫停发。

（九）电刺激中央中核、尾状核术

也可取得较好效果。

（十）脑组织移植术

根据癫痫灶所在的部位，即在皮层电极脑电图监测下切除致痫灶。将事先准备好的胎脑大脑皮质组织悬液广泛种植，并在病灶临近的蛛网膜下腔进行种植，或在病灶深面3mm处行多靶点移植，使新鲜的未成熟的神经细胞散布于病灶周围。该方法尚处于探讨阶段，手术适应证及疗效尚未肯定。

（十一）伽玛刀在癫痫治疗中的应用

1991年Linquist报道了59例伴有癫痫发作的动静脉畸形患者，经伽玛刀治疗后11例完全缓解，不需服用抗癫痫药物，41例持续服药可完全缓解，3例经治疗后动静脉畸形仍然存在，但癫痫发作完全消失。Bardia－Salorio（1992年）报道了用伽玛刀治疗11例局限性癫痫发作的患者，采用立体定向技术埋置深部电极定位，照射剂量为10～20Gy，其中2例使用电子回旋加速器，4例癫痫发作完全消失，3例发作减少80%以上，2例减少50%以下。治疗显效（发作减少80%以上）率占63%，致痫灶位于大脑功能区的病例也未出现并发症。伽玛刀治疗癫痫具有无创性及高准确性的优点，仅需最低限的脑部毁损灶即可获得消除癫痫活动的疗效，是一种很有前途的癫痫治疗方法。

（迟兆富　刘学伍）

第十节 预 后

癫痫的预后与许多因素有关，如病因、起病年龄、发作类型、发作频率、EEG表现、治疗时间早晚和对抗癫痫药物治疗反应等。1985年我国22省市对农村癫痫的流行病学调查发现，癫痫发作自然缓解2年以上者占40.4%，自然缓解5年以上占27.1%。而对癫痫患者经过合理而正规的药物治疗，发作完全控制率为50%～85%。预后受很多因素的影响、其中包括治疗不当。治疗失败的原因有：①发作类型判断错误因而用药不当；②发作频率估计错误因而用药剂量不够；③不正规的用药，不能维持稳态有效血浓度；④癫痫本身为难治性癫痫。目前对难治性癫痫尚无统一的诊断标准，一般认为应用一线抗癫痫药，已达到稳态有效浓度或已达最大耐受量仍不能控制发作，每月发作一次以上，观察6个月至3年，方可确定为难治性癫痫。

一、影响预后的因素

1. 病因与预后　原发性癫痫预后较好，尤其是儿童良性癫痫及典型失神发作，可自行缓解，而症状性癫痫的预后与原发病有密切关系，能够治愈的原发病，一般随原发病的痊愈，发作亦消失。难以治愈的原发病（如先天畸形、氨基酸代谢异常、脑炎后遗症、脑萎缩等）预后较差。

2. 发作类型与预后　失神发作及儿童良性癫痫预后最好。典型失神发作10岁前发病者预后较好，缓解率可达80%，但有1/3的患者可合并大发作。无定位先兆的全身强直阵挛发作，如脑电图正常或改变很轻，则预后相对较好，60%～70%的病例可以完全或基本控制发作。部分性发作较失神发作和全身强直阵挛发作预后为差，精神运动性发作更差，复杂部分发作1/3至1/2甚至60%难以控制发作，若颞叶有痫性灶者仅20%可被控制。非典型小发作预后也差，常合并大发作及严重的精神发育迟缓。婴儿痉挛症、Lennox－Gastaut综合征预后最差，常合并精神发育不全，死亡率高。几种类型的混合性发作亦预后不佳，尤以颞叶发作合并大发作最差。

3. 发作频率与预后　发作频繁者预后差，但失神发作虽然频繁而预后好。

4. 发作持续时间与预后　发作持续时间长有紫绀者可致脑损伤，预后差。有多次持续状态者预后差。发作很快被单一药物、常规剂量控制者预后较好。

5. 起病年龄与预后　儿童癫痫起病越早预后越差。新生儿期起病者预后尤差，50%留有后遗症或死亡。1岁前起病者发作很难控制，预后也差。晚发性癫痫预后较好，除非有脑肿瘤等器质性疾病。

6. 开始治疗时间与预后　起病距治疗开始的时间越短预后越好。发病5年后治疗者预后不良。

7. 脑电图表现与预后　正常或接近正常的头皮EEG是预后良好的证据。异常EEG中双侧同步放电预后较好；一侧半球异常、局限性异常和弥散性异常者预后较差。尖慢波、局限性棘波预后差。头皮EEG异常位于顶、枕、中央区预后较好，颞、额区预后较差。儿童中央颞区棘波预后好。一般来说，头皮EEG和临床发作之间并不完全一致。66%患者临床和EEG好转呈平行关系，30%的临床好转超过EEG好转，4%EEG的好转超过临床

好转。但也有EEG出现发作异常而临床可发作停止，但这并不意味着预后良好。

8. 癫痫发作与猝死 个别病例可在一次发作后发生猝死，但尸检也找不到原因。推测可能与癫痫发作时突然严重颅内压增高、急性肾上腺皮质功能不全、急性植物神经功能障碍或急性脑干功能障碍等引起呼吸和循环功能衰竭有关。

儿童癫痫的智力预后是普遍关心的问题，据统计癫痫患者中53.4%有不同程度的智力障碍。影响智力的因素有：

1. 发作类型 出现智力低下的机会多少依次为：婴儿痉挛症（91.0%），精神运动型发作（64.9%），部分性发作（52.4%），强直阵挛发作（45.4%），失神发作（23.0%）。

2. 发作频率 发作次数多，智力预后差，每日发作一次以上者67.5%有智力障碍，每月发作1～20次者为54.1%，每年发作1～11次者仅28.4%。但失神发作频率虽高但智力预后好。

3. 起病年龄 1岁以下起病者72.9%有智力障碍，1岁以上起病者为45%。

二、各型癫痫的预后

1. 强直—阵挛性癫痫 仅有强直—阵挛发作者缓解率为55%～63%，伴有其他发作类型者，特别是伴复杂部分性发作者缓解率偏低。如果用药得当，大部分患者的发作可完全控制。大多数研究指出，在只有强直—阵挛发作者，智商是90～100，而在那些起病早，发作频繁或继发性强直—阵挛发作者和具有多种发作类型者智商偏低。

2. 单纯部分发作 单纯部分发作的预后有不同的研究报告，差异较大。这可能与病因、病变部位的不同有关。此外，起病年龄与预后密切相关，新生儿单纯部分发作常由短暂的非结构性脑损害引起，因此，发作常自行缓解；在6个月～9岁的患儿，发作也有自行缓解的倾向；9岁以后出现的单纯部分发作，其自发缓解的可能性则很小。

3. 复杂部分发作 与其他常见癫痫类型比较，本型较难控制。长期多次反复发作往往影响智力。

4. 失神发作 失神发作预后较好，对智力的影响较轻。发作次数随年龄增长而逐渐减少，青春期后多自然停止。有些失神发作者，在失神发作停止后出现大发作。开始就有失神发作和大发作联合存在的患者，到青春期失神发作消失，而大发作常仍持续。

5. 小发作变异型 预后主要取决于引起发作的原发病因。多数患者发作难以完全控制，约30%的病儿可自行缓解。

6. 婴儿痉挛症 尽管激素有较好的近期疗效，但远期疗效不理想，很多病例可复发并合并其他类型的发作。更严重的是本症对智力发育影响甚大，实际上，55%～85%的患者在婴儿痉挛症起病前已存在智能障碍。病程越长，影响智力发育越严重。预后取决于病因，总的说来，本症预后不良。

7. 肌阵挛癫痫 一般认为此型癫痫预后较差，药物只能减轻症状和略微减慢病程进展，大多数病例在发病后5～10年内死亡。

（迟兆富 刘学伍 吴 伟）

参考文献

1. 迟兆富，曹丽丽．癫痫患者细胞因子分泌水平的测定及意义．中华神经科杂志，1998，31（3）：190

2. 迟兆富，刘学伍，陈善红．全身强直痉挛性癫痫持续状态的危险因素及并发症．山东医药，2001，41（19）：58

3. 刘学伍，迟兆富，吴伟．癫痫发作神经损伤病理生理机制研究进展．山东医药，2001，41（15）：57

4. 刘学伍，迟兆富，吴伟．癫痫持续状态神经损伤机制研究．国外医学神经病学·神经外科学分册，2001，28（2）：54

5. 刘学伍，迟兆富，潘姝，等．儿童难治性癫痫引起智力低下的机制及预后干预．脑与神经疾病杂志，2001，9（6）：382

6. 沈鼎烈．主编．临床癫痫病学．上海：上海科学技术出版社，1995

7. 韩济生．主编．神经科学原理．北京：北京医科大学出版社，1999

8. Jones MV，Westbrook GL. The inpact of receptor desensitization on fast synaptic transmission. Trends Neurosci，1996，19:96

9. Mellor JR，Randell AD. Frequency－dependent actions of benzodiazepines on GABAA receptors in coltured marine cerebellar granule cells. J Physiol，1997，503:353

10. Zhu WJ，Vicini S. Neurosteroid prolongs GABAA channel deactivation by altering kinetics of desensitized states. J Neurosci，1997，17:4022

11. Tia S，Wang JF，Kotchabhakdi N，et al. Distinct deactivation and desensitization kinetics of recombinant GABAA receptor. Neuropharmacology，1996，35:1375

12. Jones MV，Westbrook GL. Desenditized states prolong GABAA channel respones to brief agonist pulses. Neuron，1995，15:181

第三十三章　发作性疾病

第一节　偏头痛

偏头痛是一类发作性且常为单侧的搏动性头痛。发病率各家报告不一，Solomon 描述约6%的男性，18%的女性患有偏头痛，男女之比为 1:3，Wilkinson 的数字为约 10%的英国人口患有偏头痛，Saper 报告在美国约有 2 千 3 百万人患有偏头痛，其中男性占 6%，女性占 17%。偏头痛多开始于青春期或成年早期，约 25%的患者于 10 岁以前发病，55%的患者发生在 20 岁以前，90%以上的患者发生于 40 岁以前。在美国，偏头痛造成的社会经济负担为10亿~17 亿美元。在我国也有大量患者因偏头痛而影响工作、学习和生活。多数患者有家庭史。

一、病因与发病机制

偏头痛的确切病因及发病机制仍处于讨论之中。很多因素可诱发、加重或缓解偏头痛的发作。通过物理或化学的方法，学者们也提出了一些学说。

(一) 激发或加重因素

对于某些个体而言，很多外部或内部环境的变化可激发或加重偏头痛发作。

1. 激素变化　口服避孕药可增加偏头痛发作的频度；月经是偏头痛常见的触发或加重因素（“周期性头痛”）；妊娠、性交可触发偏头痛发作（“性交性头痛”）。

2. 某些药物　某些易感个体服用心痛定、消心痛或硝酸甘油后可出现典型的偏头痛发作。

3. 天气变化　特别是天气转热、多云或天气潮湿。

4. 某些食物添加剂和饮料　最常见者是酒精性饮料，如某些红葡萄酒；奶制品，奶酪，特别是硬奶酪；咖啡；含亚硝酸盐的食物，如汤、热狗；某些水果，如柑橘类水果；巧克力（“巧克力性头痛”）；某些蔬菜；酵母；人工甜食；发酵的腌制品如泡菜；味精。

5. 运动　头部的微小运动可诱发偏头痛发作或使之加重，有些患者因惧怕乘车引起偏头痛发作而不敢乘车；踢足球的人以头顶球可诱发头痛（“足球运动员偏头痛”）；爬楼梯上楼可出现偏头痛。

6. 睡眠过多或过少。

7. 一顿饭漏吃或后延。

8. 抽烟或置身于烟中。

9. 闪光、灯光过强。

10. 紧张、生气、情绪低落、哭泣（“哭泣性头痛”）；很多女性逛商场或到人多的场合可致偏头痛发作；国外有人骑马时尽管拥挤不到一分钟，也可使偏头痛加重。

在激发因素中，剂量、联合作用及个体差异尚应考虑。如对于敏感个体，吃一片橘子

可能不致引起头痛，而吃数枚橘子则可引起头痛。有些情况下，吃数枚橘子也不引起头痛发作，但如同时有月经的影响，这种联合作用就可引起偏头痛发作。有的个体在商场中呆一会儿即出现发作，而有的个体仅于商场中久待才出现偏头痛发作。

偏头痛尚有很多改善因素。有人于偏头痛发作时静躺片刻，即可使头痛缓解。有人于光线较暗淡的房间闭目而使头痛缓解。有人于头痛发作时喜以双手压迫双颞侧，以期使头痛缓解，有人通过冷水洗头使头痛得以缓解。妇女绝经后及妊娠3个月后偏头痛趋于缓解。

（二）有关发病机制的几个学说

1. 血管活性物质　在所有血管活性物质中，5-HT学说是学者们提及最多的一个。人们发现偏头痛发作期血小板中5-HT浓度下降，而尿中5-HT代谢物5-HT羟吲哚乙酸增加。脑干中5-HT能神经元及去甲肾上腺素能神经元可调节颅内血管舒缩。很多5-HT受体拮抗剂治疗偏头痛有效。以利血压耗竭5-HT可加速偏头痛发生。

2. 三叉神经血管脑膜反应　曾通过刺激啮齿动物的三叉神经，可使其脑膜产生炎性反应，而治疗偏头痛药物麦角胺，双氢麦角胺、sumatriptan（舒马普坦）等可阻止这种神经源性炎症。在偏头痛患者可检测到由三叉神经所释放的降钙素基因相关肽（CGRP），而降钙素基因相关肽为强烈的血管扩张剂。双氢麦角胺、Sumatriptan既能缓解头痛，又能降低降钙素基因相关肽含量。因此，偏头痛的疼痛是由神经血管性炎症产生的无菌性脑膜炎。Wilkinson认为三叉神经分布于涉痛区域，偏头痛可能就是一种神经源性炎症。Solomon在复习儿童偏头痛的研究文献后指出，儿童眼肌瘫痪型偏头痛的复视源于海绵窦内颈内动脉的肿胀伴第Ⅲ对脑神经的损害。另一种解释是小脑上动脉和大脑后动脉肿胀造成的第Ⅲ对脑神经的损害，也可能为神经的炎症。

3. 内源性疼痛控制系统障碍　中脑水管周围及第四脑室室底灰质含有大量与镇痛有关的内源性阿片肽类物质，如脑啡肽、β-内啡肽等。正常情况下，这些物质通过对疼痛传入的调节而起镇痛作用。虽然报告的结果不一，但多数报告显示偏头痛患者脑脊液或血浆中β-内啡肽或其类似物降低，提示偏头痛患者存在内源性疼痛控制系统障碍。这种障碍导致患者疼痛阈值降低，对疼痛感受性增强，易于发生疼痛。鲑钙紧张素治疗偏头痛的同时可引起患者血浆β-内啡肽水平升高。

4. 自主功能障碍　自主功能障碍很早即引起了学者们的重视。瞬时心率变异及心血管反射研究显示，偏头痛患者存在交感功能低下。24小时动态心率变异研究提示，偏头痛患者存在交感、副交感功能平衡障碍。也有学者报道偏头痛患者存在瞳孔直径不均，提示这部分患者存在自主功能异常。有人认为在偏头痛患者中的猝死现象可能与自主功能障碍有关。

5. 偏头痛的家族聚集性及基因研究　偏头痛患者具有肯定的家族聚集性倾向。遗传因素最明显，研究也较多的是家族性偏瘫型偏头痛及基底型偏头痛。有先兆偏头痛比无先兆偏头痛具有更高的家族聚集性。有先兆偏头痛和偏瘫发作可在同一个体交替出现，并可同时出现于家族中，基于此，学者们认为家族性偏瘫型偏头痛和非复杂性偏头痛可能具有相同的病理生理和病因。Baloh等报告了数个家族，其家族中多个成员出现偏头痛性质的头痛，并有眩晕发作或原发性眼震，有的晚年继发进行性周围性前庭功能丧失，有的家族成员发病年龄趋于一致，如均于25岁前出现症状发作。

有报告，偏瘫型偏头痛家族基因缺陷与19号染色体标志点有关，但也有发现提示有的偏瘫型偏头痛家族与19号染色体无关，提示家族性偏瘫型偏头痛存在基因的变异。与19号染色体有关的家族性偏瘫型偏头痛患者出现发作性意识障碍的频度较高，这提示在各种与19号染色体有关的偏头痛发作的外部诱发阈值较低是由遗传决定的。Ophoff报告34例与19号染色体有关的家族性偏瘫型偏头痛家族，在电压闸门性钙通道α_1亚单位基因代码功能区域存在4种不同的错义突变。

有一种伴有发作间期眼震的家族性发作性共济失调，其特征是共济失调。眩晕伴以发作间期眼震，为显性遗传性神经功能障碍，这类患者约有50%出现无先兆偏头痛，临床症状与家族性偏瘫型偏头痛有重叠，二者亦均与基底型偏头痛的典型状态有关，且均可有原发性眼震及进行性共济失调。Ophoff报告了2例伴有发作间期眼震的家族性共济失调家族，存在19号染色体电压依赖性钙通道基因的突变，这与在家族性偏瘫型偏头痛所探测到的一样。所不同的是其阅读框架被打断，并产生一种截断的α_1亚单位，这导致正常情况下可在小脑内大量表达的钙通道密度的减少，由此可能解释其发作性及进行性加重的共济失调。同样的错义突变如何导致家族性偏瘫型偏头痛中的偏瘫发作尚不明。

Baloh报告了三个伴有双侧前庭病变的家族性偏头痛家族。家族中多个成员经历偏头痛性头痛、眩晕发作（数分钟），晚年继发前庭功能丧失。晚期，当眩晕发作停止，由于双侧前庭功能丧失导致平衡障碍及走路摆动。作者提出可能在前庭毛细胞上钙通道亚单位突变得到选择性的表达，由此解释听力正常时发作性眩晕和进行性双侧前庭病变。

6. 血管痉挛学说　颅外血管扩张可伴有典型的偏头痛性头痛发作。偏头痛患者是否存在颅内血管的痉挛尚有争议。以往认为偏头痛的视觉先兆是由血管痉挛引起的，现在有确切的证据表明，这种先兆是由于皮层神经元活动由枕叶向额叶的扩布抑制（3mm/min）造成的。血管痉挛更像是视网膜性偏头痛的始动原因，一些患者经历短暂的单眼失明，于发作期检查，可发现视网膜动脉的痉挛。另外，这些患者对抗血管痉挛剂有反应。与偏头痛相关的听力丧失和/或眩晕可基于内听动脉耳蜗和/或前庭分支的血管痉挛来解释。血管痉挛可导致内淋巴管或囊的缺血性损害，引起淋巴液循环损害，并最终发展成为水肿。经颅多谱勒（TCD）脑血流速度测定发现，不论是在偏头痛发作期还是发作间期，均存在血流速度的加快，提示这部分患者颅内血管紧张度升高。

7. 离子通道障碍　很多偏头痛综合征所共有的临床特征与遗传性离子通道障碍有关。偏头痛患者内耳存在局部细胞外钾的积聚。当钙进入神经元时钾退出。因为内耳的离子通道在维持富含钾的内淋巴和神经元兴奋功能方面是至关重要的，脑和内耳离子通道的缺陷可导致可逆性毛细胞除极及听觉和前庭症状。偏头痛中的头痛则是继发现象，这是细胞外钾浓度增加的结果。偏头痛综合征的很多诱发因素，包括紧张、月经，可能是激素对有缺陷的钙通道影响的结果。

8. 其他学说　有人发现偏头痛于发作期存在血小板自发聚集和黏度增加。另有人发现偏头痛患者存在TXA_2、PGI_2平衡障碍、P物质及神经激肽的改变。

二、临床表现

（一）偏头痛发作

Saper在描述偏头痛发作时将其分为5期来叙述。需要指出的是，这5期并非每次发

作所必备的，有的患者可能只表现其中的数期，大多数患者的发作表现为两期或两期以上，有的仅表现其中的一期。另一方面，每期特征可以存在很大不同，同一个体的发作也可不同。

1. 前躯期 60%的偏头痛患者在头痛开始前数小时至数天出现前躯症状。前躯症状并非先兆，不论是有先兆偏头痛还是无先兆偏头痛均可出现前躯症状。可表现为精神、心理改变，如精神抑郁、疲乏无力、懒散、昏昏欲睡，也可情绪激动。易激惹、焦虑、心烦或欣快感等。尚可表现为自主神经症状，如面色苍白、发冷、厌食或明显的饥饿感、口渴、尿少、尿频、排尿费力、打哈欠、颈项发硬、恶心、肠蠕动增加、腹痛、腹泻、心慌、气短、心率加快，对气味过度敏感等。不同患者前躯症状具有很大的差异，但每例患者每次发作的前躯症状具有相对稳定性。这些前躯症状可在前躯期出现，也可于头痛发作中、甚至持续到头痛发作后成为后续症状。

2. 先兆 约有20%的偏头痛患者出现先兆症状。先兆多为局灶性神经症状，偶为全面性神经功能障碍。典型的先兆应符合下列4条特征中的3条，即：重复出现，逐渐发展、持续时间不多于1小时，并跟随出现头痛。大多数病例先兆持续5~20分钟。极少数情况下先兆可突然发作，也有的患者于头痛期间出现先兆性症状。尚有伴迁延性先兆的偏头痛，其先兆不仅始于头痛之前，尚可持续到头痛后数小时至7天。

先兆可为视觉性的、运动性的、感觉性的，也可表现为脑干或小脑性功能障碍。最常见的先兆为视觉性先兆，约占先兆的90%。如闪电、暗点、单眼黑朦、双眼黑朦、视物变形、视野外空白等。闪光可为锯齿样或闪电样闪光、城垛样闪光。视网膜动脉型偏头痛患者眼底可见视网膜水肿，偶可见樱红色黄斑。仅次于视觉现象的常见先兆为麻痹。典型的是影响一侧手和面部，也可出现偏瘫。如果优势半球受累，可出现失语。数十分钟后出现对侧或同侧头痛，多在儿童期发病。这称为偏瘫型偏头痛。偏瘫型偏头痛患者的局灶性体征可持续7天以上，甚至在影像学上发现脑梗死。偏头痛伴迁延性先兆和偏头痛性偏瘫以前曾被划入“复杂性偏头痛”。偏头痛反复发作后出现眼球运动障碍称为眼肌瘫痪型偏头痛。多为动眼神经麻痹所致，其次为滑车神经和展神经麻痹。多有无先兆偏头痛病史，反复发作者麻痹可经久不愈。如果先兆涉及脑干或小脑，则这种状况被称为基底型偏头痛，又称基底动脉型偏头痛。可出现头昏、眩晕、耳鸣、听力障碍、共济失调、复视，视觉症状包括闪光、暗点、黑朦、视野缺损、视物变形。双侧损害可出现意识抑制，后者尤见于儿童。尚可出现感觉迟钝，偏侧感觉障碍等。

偏头痛先兆可不伴头痛出现，称为偏头痛等位症。多见于儿童偏头痛。有时见于中年以后，先兆可为偏头痛发作的主要临床表现而头痛很轻或无头痛。也可与头痛发作交替出现，可表现为闪光、暗点、腹痛、腹泻、恶心、呕吐、复发性眩晕、偏瘫、偏身麻木及精神心理改变。如儿童良性发作性眩晕、前庭性美尼尔氏病、成人良性复发性眩晕。有跟踪研究显示，为数不少的以往诊断为美尼尔氏病的患者，其症状大多数与偏头痛有关。有报告描述了一组成人良性复发性眩晕患者，年龄在7~55岁之间，晨起发病症状表现为反复发作的头晕、恶心、呕吐及大汗，持续数分钟至3~4天不等。发作开始及末期表现为位置性眩晕，发作期间无听觉症状。发作间期几乎所有患者均无症状，这些患者眩晕发作与偏头痛有着几个共同的特征，包括可因酒精、睡眠不足、情绪紧张造成及加重，女性多发，常见于经期。

3. 头痛 头痛可出现于围绕头或颈部的任何部位，可位颞侧、额部、眶部。多为单侧痛，也可为双侧痛，甚至发展为全头痛，其中单侧痛者约占2/3。头痛性质往往为搏动性痛，但也有的患者描述为钻痛。疼痛程度往往为中、重度痛，甚至难以忍受。往往是晨起后发病，逐渐发展，达高峰后逐渐缓解。也有的患者于下午或晚上起病，成人头痛大多历时4小时至3天，而儿童头痛多历时2小时至2天。尚有持续时间更长者，可持续数周。有人将发作持续3天以上的偏头痛称为偏头痛持续状态。

头痛期间不少患者伴随出现恶心、呕吐、视物不清、畏光、畏声等，喜独居。恶心为最常见伴随症状，达一半以上，且常为中、重度恶心。恶心可先于头痛发作，也可于头痛发作中或发作后出现。近一半的患者出现呕吐，有些患者的经验是呕吐后发作即明显缓解。其他自主功能障碍也可出现，如尿频、排尿障碍、鼻塞、心慌、高血压、低血压、甚至可出现心律失常。发作累及脑干或小脑者可出现眩晕、共济失调、复视、听力下降、耳鸣、意识障碍。

4. 头痛终末期 此期为头痛开始减轻至最终停止这一阶段。

5. 后续症状期 为数不少的患者于头痛缓解后出现一系列后续症状。表现怠倦、困钝、昏昏欲睡。有的感精疲力竭、饥饿感或厌食、多尿、头皮压痛、肌肉酸痛。也可出现精神心理改变，如烦躁、易怒、心境高涨或情绪低落、少语、少动等。

（二）儿童偏头痛

儿童偏头痛是儿童期头痛的常见类型。儿童偏头痛与成人偏头痛在一些方面有所不同。性别方面，发生于青春期以前的偏头痛，男女患者比例大致相等，而成人期偏头痛，女性比例大大增加，约为男性的3倍。

儿童偏头痛的诱发及加重因素有很多与成人偏头痛一致，如劳累和情绪紧张可诱发或加重头痛，为数不少的儿童可因运动而诱发头痛，儿童偏头痛患者可有睡眠障碍，而上呼吸道感染及其他发热性疾病在儿童比成人更易使头痛加重。

在症状方面，儿童偏头痛与成人偏头痛亦有区别。儿童偏头痛持续时间常较成人短。偏瘫型偏头痛多在儿童期发病，成年期停止，偏瘫发作可从一侧到另一侧，这种类型的偏头痛常较难控制。反复的偏瘫发作可造成永久性神经功能缺损，并可出现病理征，也可造成认知障碍。基底动脉型偏头痛，在儿童也比成人常见，表现闪光、暗点、视物模糊、视野缺损，也可出现脑干、小脑及耳症状，如眩晕、耳鸣、耳聋、眼球震颤。在儿童出现意识恍惚者比成人多，尚可出现跌倒发作。有些偏头痛儿童尚可仅出现反复发作性眩晕，而无头痛发作。一个平时表现完全正常的儿童可突然恐惧、大叫、面色苍白、大汗、步态蹒跚、眩晕、旋转感，并出现眼球震颤，数分钟后可完全缓解，恢复如常，称之为儿童良性发作性眩晕，属于一种偏头痛等位症。这种眩晕发作典型地始于4岁以前，可每日数次发作，其后发作次数逐渐减少，多数于7~8岁以后不再发作。与成人不同，儿童偏头痛的前驱症状常为腹痛，有时可无偏头痛发作而代之以腹痛、恶心、呕吐、腹泻，称为腹型偏头痛等位症。在偏头痛的伴随症状中，儿童偏头痛出现呕吐较成人更加常见。

儿童偏头痛的预后较成人偏头痛好。6年后约有一半儿童不再经历偏头痛，约1/3的偏头痛得到改善。而始于青春期以后的成人偏头痛常持续几十年。

三、诊断与鉴别诊断

偏头痛的诊断应根据详细的病史作出，特别是头痛的性质及相关的症状非常重要。如头痛的部位、性质、持续时间、疼痛严重程度、伴随症状及体征、既往发作的病史、诱发或加重因素等。

对于偏头痛患者应进行细致的一般内科查体及神经科检查，以除外症状与偏头痛有重叠、类似或同时存在的情况。诊断偏头痛虽然没有特异性的实验室指标，但有时给予患者必要的实验室检查非常重要，如血、尿、脑脊液及影像学检查，以排除器质性病变。特别是中年或老年期出现的头痛，更应排除器质性病变。当出现严重的先兆或先兆时间延长时，有学者建议行颅脑 CT 或 MRI 检查。也有学者提议当偏头痛发作每月超过 2 次时，应警惕偏头痛的原因。

国际头痛协会（IHS）头痛分类委员会于 1962 年制订了一套头痛分类和诊断标准，这个旧的分类与诊断标准在世界范围内应用了 20 余年，至今我国尚有部分学术专著仍在沿用或参考这个分类。1988 年国际头痛协会头痛分类委员会制订了新的关于头痛、脑神经痛及面部痛的分类和诊断标准。目前临床及科研多采用这个标准。本标准将头痛分为 13 个主要类型，包括了总数 129 个头痛亚型。其中常见的头痛类型为偏头痛、紧张型头痛、丛集性头痛和慢性发作性偏头痛。而偏头痛又被分为七个亚型（表 33-1～4）。这七个亚型中，最主要的二个亚型是无先兆偏头痛和有先兆偏头痛，其中最常见的是无先兆偏头痛。

表 33-1 偏头痛分类

无先兆偏头痛
有先兆偏头痛
偏头痛伴典型先兆
偏头痛伴迁延性先兆
家族性偏瘫型偏头痛
基底动脉型偏头痛
偏头痛伴急性先兆发作
眼肌瘫痪型偏头痛
视网膜型偏头痛
可能为偏头痛前驱或与偏头痛相关连的儿童期综合征
儿童良性发作性眩晕
儿童交替性偏瘫
偏头痛并发症
偏头痛持续状态
偏头痛性偏瘫
不符合上述标准的偏头痛性障碍

表 33-2 国际头痛协会（1988）关于无先兆偏头痛的定义

无先兆偏头痛

诊断标准：

1. 至少 5 次发作符合第 2～4 项标准
2. 头痛持续 4～72 小时（未治疗或没有成功治疗）
3. 头痛至少具备下列特征中的 2 条：
   （1）位于单侧
   （2）搏动性质
   （3）中度或重度（妨碍或不敢从事每日活动）
   （4）因上楼梯或类似的日常体力活动而加重
4. 头痛期间至少具备下列 1 条
   （1）恶心和/或呕吐
   （2）畏光和畏声
5. 至少具备下列 1 条
   （1）病史、体格检查和神经科检查不提示器质性障碍。
   （2）病史和/或体格检查和/或神经检查确实提示这种障碍（器质性障碍——作者，下同），但被适当的观察所排除。
   （3）这种障碍存在，但偏头痛发作并非在与这种障得有密切的时间关系上首次出现。

表 33-3 国际头痛协会（1988）关于有先兆偏头痛的定义

有先兆偏头痛

先前用过的术语：经典型偏头痛，典型偏头痛；眼肌瘫痪型、偏身麻木型、偏瘫型、失语型偏头痛。

诊断标准：

1. 至少 2 次发作符合第 2 项标准
2. 至少符合下列 4 条特征中的 3 条
   （1）一个或一个以上提示局灶大脑皮质或脑干功能障碍的完全可逆性先兆症状。
   （2）至少一个先兆症状逐渐发展超过 4 分钟，或 2 个或 2 个以上的症状接着发生。
   （3）先兆症状持续时间不超过 60 分钟，如果出现 1 个以上先兆症状，持续时间可相应增加。
   （4）继先兆出现的头痛间隔期在 60 分钟之内（头痛尚可在先兆前或与先兆同时开始）。
3. 至少具备下列 1 条
   （1）病史、体格检查及神经科检查不提示器质性障碍。
   （2）病史和/或体格检查和/或神经科检查确实提示这障碍，但通过适当的观察被排除。
   （3）这种障碍存在，但偏头痛发作并非在与这种障碍有密切的时间关系上首次出现。

有典型先兆的偏头痛

诊断标准：

1. 符合有先兆偏头痛诊断标准，包括第 2 项全部 4 条标准。
2. 有一条或一条以上下列类型的先兆症状：
   （1）视觉障碍
   （2）单侧偏身感觉障碍和/或麻木
   （3）单侧力弱
   （4）失语或非典型言语困难

表 33-4 国际头痛协会（1988）关于儿童偏头痛的定义

1. 至少5次发作符合第（1）、（2）项标准

（1）每次头痛发作持续 2～48 小时

（2）头痛至少具备下列特征中的2条

①位于单侧

②搏动性质

③中度或重度

④可因常规的体育活动而加重

2. 头痛期间内至少具备下列1条

（1）恶心和/或呕吐

（2）畏光和畏声

国际头痛协会的诊断标准为偏头痛的诊断提供了一个可靠的、可量化的诊断标准，对于临床和科研的意义是显而易见的，有学者特别提到其对于临床试验及流行病学调查有重要意义。但临床上有时遇到患者并不能完全符合这个标准，对这种情况学者们建议随访及复查，以确定诊断。

由于国际头痛协会的诊断标准掌握起来比较复杂，为了便于临床应用，国际上一些知名的学者一直在探讨一种简单化的诊断标准。其中 Solomon 介绍了一套简单标准，符合这个标准的患者 99%符合国际头痛协会关于无先兆偏头痛的诊断标准。这套标准较易掌握，供参考：

1. 具备下列4条特征中的任何2条，即可诊断无先兆偏头痛：

（1）疼痛位于单侧（或双侧——作者）。

（2）搏动性痛。

（3）恶心（伴有或不伴有呕吐——作者）。

（4）畏光或畏声。

2. 另有2条符加说明：

（1）首次发作者不应诊断。

（2）应无器质性疾病的证据。

在临床工作中尚能遇到患者有时表现为紧张型头痛，有时表现为偏头痛性质的头痛，为此我们查阅了国际上一些临床研究文献后得到的答案是，紧张型头痛和偏头痛并非是截然分开的，其临床相确实存在着重叠，故有学者提出二者可能是一个连续的统一体。有时遇到有先兆偏头痛患者可表现为无先兆偏头痛，同样，学者们认为二型之间既可能有不同的病理生理，又可能是一个连续的统一体。

偏头痛应与下列疼痛相鉴别：

1. 紧张型头痛　又称肌收缩型头痛。其临床特点是：头痛部位较弥散，可位前额、双颞、顶、枕及颈部。头痛性质常呈钝痛，头部压迫感、紧箍感，患者常述尤如戴着一个帽子。头痛常呈持续性，可时轻时重。多有头皮、颈部压痛点，按摩头颈部可使头痛缓解，多有额、颈部肌肉紧张。多少伴有恶心、呕吐。

2. 丛集性头痛 又称组胺性头痛，Horton综合征。表现为一系列密集的、短暂的、严重的单侧钻痛。与偏头痛不同，头痛部位多局限并固定于一侧眶部、球后和额颞部。发病时间常在夜间，并使患者痛醒。发病时间固定，起病突然而无先兆，开始可为一侧鼻部烧灼感或球后压迫感，继之出现特定部位的疼痛，常疼痛难忍，并出现面部潮红，结膜充血、流泪、流涕、鼻塞。为数不少的患者出现Horner征，可出现畏光，不伴恶心、呕吐。诱因可为发作群集期饮酒、兴奋或服用扩血管药引起。发病年龄常较偏头痛晚，平均25岁，男女之比约4:1。罕见家族史。治疗包括：非甾体类消炎止痛剂；激素治疗；睾丸素治疗；吸氧疗法（国外介绍为100%氧，8~10升/分，共10~15分钟，仅供参考）；麦角胺咖啡因或双氢麦角碱睡前应用，对夜间头痛特别有效；碳酸锂疗效尚有争议，但多数介绍其有效，但中毒剂量有时与治疗剂量很接近，曾有老年患者（精神病人）一片致昏迷者，建议有条件者监测血锂水平，副作用有胃肠道症状、肾功能改变、内分泌改变、震颤、眼球震颤、抽搐等；其他药物尚有钙通道阻滞剂；sumatriptan等。

3. 痛性眼肌麻痹 又称Tolosa－Hunt综合征。是一种以头痛和眼肌麻痹为特征，涉及特发性眼眶和海绵窦的炎性疾病。病因可为颅内颈内动脉的非特异性炎症，也可能涉及海绵窦。常表现为球后及眶周的顽固性胀痛、刺痛，数天或数周后出现复视，并可有第Ⅲ、Ⅳ、Ⅵ脑神经受累表现，间隔数月数年后复发，需行血管造影以排除颈内动脉瘤。皮质类固醇治疗有效。

4. 颅内占位所致头痛 占位早期，头痛可为间断性或晨起为重，但随着病情的发展，多成为持续性头痛，进行性加重，可出现颅内高压的症状与体征，如头痛、恶心、呕吐、视乳头水肿，并可出现局灶症状与体征，如精神改变、偏瘫、失语、偏身感觉障碍、抽搐、偏盲、共济失调、眼球震颤等，典型者鉴别不难。但需注意，也有表现为十几年的偏头痛，最后被确诊为巨大血管瘤者。

四、防 治

Saper对偏头痛的防治进行过精辟而权威的阐述，下面主要参考Saper的观点并结合Klapper、Wilkinson、Silberstein等学者的观点进行介绍。为了保证权威学者观点的客观、准确，并考虑到国内已有很多相关著作，本文尽量压缩了作者个人的理解。

（一）一般原则

偏头痛的治疗策略包括两个方面：对症治疗及预防性治疗。对症治疗的目的在于消除、抑制或减轻疼痛及伴随症状。预防性治疗用来减少头痛发作的频度及减轻头痛严重性。对偏头痛患者是单用对症治疗还是同时采取对症治疗及预防性治疗，要具体分析。一般说来，如果头痛发作频度较小，疼痛程度较轻，持续时间较短，可考虑单纯选用对症治疗。如果头痛发作频度较大，疼痛程度较重，持续时间较长，对工作、学习、生活影响较明显，则在给予对症治疗的同时，给予适当的预防性治疗。总之，既要考虑到疼痛对患者的影响，又要考虑到药物副作用对患者的影响，有时还要参考患者个人的意见。Saper的建议是每周发作2次以下者单独给予药物性对症治疗，而发作频繁者应给予预防性治疗。

不论是对症治疗还是预防性治疗均包括二个方面，即药物干预及非药物干预。

非药物干预方面，强调患者自助。嘱患者详细记录前躯症状、头痛发作与持续时间及伴随症状，找出头痛诱发及缓解的因素，并尽可避免。如避免某些食物，保持规律的作息

时间、规律饮食。不论是在工作日，还是周末抑或假期，坚持这些方案对于减轻头痛发作非常重要，接受这些建议对30%患者有帮助。另有人倡导有规律的锻炼，如长跑等，可能有效地减少头痛发作。认知和行为治疗，如生物反馈治疗等，已被证明有效，另有患者于头痛时进行痛点压迫，于凉爽、安静、暗淡的环境中独处，或以冰块冷敷均有一定效果。

（二）药物对症治疗

偏头痛对症治疗可选用非特异性药物治疗，包括简单的止痛药，非甾体类消失药及麻醉剂。对于轻、中度头痛，简单的镇痛药及非甾体类消炎药常可缓解头痛的发作。常用的药物有脑清片，扑热息痛，阿斯匹林、萘普生、消炎痛、布洛芬、颅痛定等。麻醉药的应用是严格限制的，Saper提议主要用于严重发作，其他治疗不能缓解，或对偏头痛特异性治疗有禁忌或不能忍受的情况下应用。偏头痛特异性5－HT受体拮抗剂主要用于中、重度偏头痛。偏头痛特异性5－HT受体拮抗剂结合简单的止痛剂，大多数头痛可得到有效的治疗。

5－HT受体拮抗剂治疗偏头痛的疗效是肯定的。麦角胺咖啡因既能抑制去甲肾上腺素的再摄取，又能拮抗其与β－肾上腺素受体的结合，于先兆期或头痛开始后服用1片，常可使头痛发作终止或减轻。如效不显，于数小时后加服1片，每日不超过4片，每周用量不超过10片。该药缺点是副作用较多，并且有成隐性，有时剂量会越来越大。常见副作用为消化道症状、心血管症状，如恶心、呕吐、胸闷、气短等。孕妇、心肌缺血、高血压、肝肾疾病等忌用。

麦角碱衍生物酒石酸麦角胺、Sumatriptan和二氢麦角胺为偏头痛特异性药物，均为5－HT_1受体拮抗剂。这些药物作用于中枢神经系统和三叉神经中受体介导的神经通路，通过阻断神经源性炎症而起到抗偏头痛作用。

酒石酸麦角胺主要用于中、重度偏头痛，特别是当简单的镇痛治疗效果不足或不能耐受时。其有多项作用：既是5－HT_{1A}、5－HT_{1B}、5－HT_{1D}和5－HT_{1F}受体拮抗剂，又是α－肾上腺素受体拮抗剂，通过刺激动脉平滑肌细胞5－HT受体而产生血管收缩作用；它可收缩静脉容量性血管、抑制交感神经末端去甲肾上腺素再摄取。作为5－HT_1受体拮抗剂，它可抑制三叉神经血管系统神经源性炎症，其抗偏头痛活性中最基础的机制可能在此，而非其血管收缩作用。其对中枢神经递质的作用对缓解偏头痛发作亦是重要的。给药途径有口服、舌下及直肠给药。生物利用度与给药途径关系密切。口服及舌下含化吸收不稳定，直肠给药起效快，吸收可靠。为了减少过多应用导致麦角胺依赖性或反跳性头痛，一般每周应用不超过2次，应避免大剂量连续用药。

Saper总结酒石酸麦角胺在下列情况下慎用或禁用：年龄55～60岁（相对禁忌）；妊娠或哺乳；心动过缓（中至重度）；心室疾病（中至重度）；胶原－肌肉病；心肌炎；冠心病，包括血管痉挛性心绞痛；高血压（中至重度）；代谢性Mellitus（?）；肝、肾损害（中至重度）；感染或高热/败血症；消化性溃疡性疾病；周围血管病；严重瘙痒。另外，该药可加重偏头痛造成的恶心、呕吐。

sumatriptan亦适用于中、重度偏头痛发作。作用于神经血管系统和中枢神经系统，通过抑制或减轻神经源性炎症而发挥作用。曾有人称Sumatriptan为偏头痛治疗的里程碑。皮下用药2小时，约80%的急性偏头痛有效。尽管24～48小时内40%的患者重新出现头痛，

这时给予第2剂仍可达到同样的有效率。口服制剂的疗效稍低于皮下给药，起效亦稍慢，通常在4小时内起效。皮下用药后4小时给予口吸制剂不能预防再出现头痛，但对皮下用药后24小时内出现的头痛有效。

sumatriptan具有良好的耐受性，其副作用通常较轻和短暂，持续时间常在45分钟以内。包括注射部位的疼痛、耳鸣、面红、烧灼感、热感、头昏、体重增加、颈痛及发音困难。少数患者于首剂时出现非心源性胸部压迫感，仅有很少患者于后续用药时再出现这些症状。罕见引起与其相关的心肌缺血。

Saper总结应用sumatriptan注意事项及禁忌证为：年龄>55~60岁（相对禁忌证）；妊娠或哺乳；缺血性心肌病（心绞痛、心肌梗塞病史、记录到的无症状性缺血）；不稳定型心绞痛；高血压（未控制）；基底型或偏瘫型偏头痛；未识别的冠心病（绝经期妇女，男性>40岁，心脏病危险因素如高血压、高脂血症、肥胖、糖尿病、严重吸烟及强阳性家族史）；肝肾功能损害（重度）；同时应用单胺氧化酶抑制剂或单胺氧化酶抑制剂治疗终止后2周内；同时应用含麦角胺或麦角类制剂（24小时内）。首次剂量可能需要在医生监护下应用。

酒石酸二氢麦角胺的效果超过酒石酸麦角胺。大多数患者起效迅速，在中、重度发作特别有用，也可用于难治性偏头痛。与酒石酸麦角胺有共同的机制，但其动脉血管收缩作用较弱，有选择性收缩静脉血管的特性，可静脉注射、肌内注射及鼻腔吸入。静脉注射途径给药起效迅速。肌内注射生物利用度达100%。鼻腔吸入的绝对生物利用度40%，应用酒石酸二氢麦角胺后再出现头痛的频率较其他现有的抗偏头痛剂小，这可能与其半衰期长有关。

酒石酸二氢麦角胺较酒石酸麦角胺具有较好的耐受性、恶心和呕吐的发生率及程度非常低，静脉注射最高，肌内注射及鼻吸入给药低。极少成瘾和引起反跳性头痛。通常的副作用包括胸痛、轻度肌痛、短暂的血压上升。不应给予有血管痉挛反应倾向的患者，包括已知的周围性动脉疾病，冠状动脉疾病（特别是不稳定性心绞痛或血管痉挛性心绞痛）或未控制的高血压。注意事项和禁忌证同酒石酸麦角胺。

（三）药物预防性治疗

偏头痛的预防性治疗应个体化，特别是剂量的个体化。可根据患者体重，一般身体情况、既往用药体验等选择初始剂量，逐渐加量，如无明显副作用，可连续用药2~3日，无效时再接用其他药物。

1.抗组织胺药物　苯噻啶为一有效的偏头痛预防性药物。可每日2次，每次0.5mg起，逐渐加量，一般可增加至每日3次，每次1.0mg，最大量不超过6mg/d。副作用为嗜睡、头昏。体重增加等。

2.钙通道拮抗剂　氟桂利嗪，每晚1次，每次5~10mg，副作用有嗜睡、锥体外系反应、体重增加、抑郁等。

3.β-受体阻滞剂　普萘洛尔，开始剂量3次/d，10mg/次，逐渐增加至60ng/d，也有介绍120mg/d，心率<60次/min者停用。哮喘、严重房室传导阻滞者禁用。

4.抗抑郁剂　阿密替林每日3次，25mg/次，逐渐加量。可有嗜睡等副作用，加量后副作用明显。氟西汀（我国商品名百优解）20mg/片，每晨1片，饭后服，该药初始剂量及有效剂量相同，服用方便，副作用有睡眠障碍、胃肠道症状等，常较轻。

5. 其他 非甾体类消炎药，如萘普生；抗惊厥药，如卡马西平、丙戊酸钠等；舒必剂、泰必利；中医中药（辨证施治、辨经施治、成方加减、中成药）等皆可试用。

（四）关于特殊类型偏头痛

与偏头痛相关的先兆是否需要治疗及如何治疗，目前尚无定论。通常先兆为自限性的、短暂的，大多数患者于治疗尚未发挥作用时可自行缓解。如果患者经历复发性、严重的、明显的先兆，考虑舌下含化尼非地平，但头痛有可能加重，且疗效亦不肯定。给予sumatriptan及酒石酸麦角胺的疗效亦尚处观察之中。

（五）关于难治性、严重偏头痛性头痛

这类头痛主要涉及偏头痛持续状态，头痛常不能为一般的门诊治疗所缓解。患者除持续的进展性头痛外尚有一系列生理及情感症状，如恶心、呕吐、腹泻、脱水、抑郁、绝望，甚至自杀倾向。用药过度及反跳性依赖、戒断症状常促发这些障碍。这类患者常需收入急症室观察或住院，以纠正患者存在的生理障碍，如脱水等；排除伴随偏头痛出现的严重的神经内科或内科疾病；治疗纠正药物依赖；预防患者于家中自杀等。应注意患者的生命体征，可做心电图检查。药物可选用酒石酸二氢麦角胺、Sumatriptan、鸦片类及止吐药，必要时亦可谨慎给予氯丙嗪等。可选用非肠道途径给药，如静脉或肌注给药。一旦发作控制，可逐渐加入预防性药物治疗。

（六）关于妊娠妇女的治疗

Schulman建议给予地美罗注射剂或片剂，并应限制剂量。还可应用泼尼松，其不易穿过胎盘，在妊娠早期不损害胎儿，但不宜应用太频。如欲怀孕，最好尽最大可能不用预防性药物并避免应用麦角类制剂。

（七）关于儿童偏头痛

儿童偏头痛用药的选择与成人有很多重叠，如止痛药物、钙离子通道拮抗剂、抗组织胺药物等，但也有人质疑酒石酸麦角胺药物的疗效。如能确诊，重要的是对儿童及其家长进行安慰，使其对本病有一个全面的认识，以缓解由此带来的焦虑，对治疗当属有益。

典型病例

张××，女，17岁，学生。因发作性头痛伴恶心、呕吐、畏光3年来诊。患者3年前始，于劳累、紧张或情绪波动后出现眼前发黑，看电视时屏幕下端的文字有一段看不清，继之在眼前出现“之”字形细小点，逐渐增大，亮点两端连到一起后症状消失，约半小时出现头痛，位右颞侧，搏动性跳痛，伴恶心、呕吐、畏光、畏声、喜独处。在暗中独处约5小时后头痛缓解，并昏昏欲睡。约1小时后恢复如常。次日可再发，数月发作一次。其母及小姨有类似病史，查体无神经科阳性体征，眼科就诊亦无阳性发现，颅脑CT及磁共振检查未见异常。诊断：有先兆偏头痛。治疗：发作期给予脑清片1~2片可有止痛作用，以苯噻啶每日3次，每次1mg连续治疗2月，近1年内未再发。

（李明欣）

第二节 紧张型头痛

紧张型头痛（tension-type headache，TTH）是最常见的一种头痛类型，一般认为其患

病率高于偏头痛，约占门诊头痛患者的半数。TTH是1998年国际头痛协会（International headache society, IHS）在"头痛疾病，脑神经痛和面部疼痛分类和诊断标准"中制定的诊断名称，现已在国际上广泛采用。TTH包括了1962年由Ad Hoc委员会对头痛分类中的肌收缩性头痛和精神性头痛的内容。在新的分类中还根据头痛发作的时间和颅周肌肉疾患将TTH再分为两种亚型：

发作性紧张型头痛（episodic tension - type headache, ETTH）

与颅周肌肉疾患有关的发作性紧张型头痛

与颅周肌肉疾患无关的发作性紧张型头痛

慢性紧张型头痛（chronic tension - type headache, CTTH）

与颅周肌肉疾患有关的慢性紧张型头痛

与颅周肌肉疾患无关的慢性紧张型头痛

ETTH和CTTH的区别在于ETTH每月15天以内至少有10次头痛发作，每次持续30分钟至7天之久；而CTTH则每个月至少有15天的头痛发作。

一、病因和发病机制

紧张型头痛虽然是一种常见的头痛病，但对其发病机制至今尚未完全明确，以下将近年研究状况从4方面加以概述。

（一）TTH与颅周肌肉疾患的关系

自1940年以来文献中就对这两者之间的关系加以论述，但肌肉疾患是TTH的原因还是结果，或只是TTH发病机制中的因素之一，至今尚无结论。

Peterson等（1995）对一组TTH患者就其头痛时发生在头部疼痛肌肉位置的特异性（site specificity）做了研究。他们采用自我分级评定法（subjective self - report rating）检测5处肌肉，包括额肌、颞肌、嚼肌、头夹肌和斜方肌的疼痛及肌肉紧张（muscle tension）程度，并观察这些肌肉的肌电活动水平。虽然对每块肌肉都做了详细的定量观察，结果并未发现肌肉疼痛和肌紧张程度与肌电活动水平之间有显著的关系。Jensen等（1998）对其亚型CTTH和ETTH各28例，通过触痛定量、压痛阈值、热痛阈值和颞肌及斜方肌肌电活动进行观察，结果发现在CTTH伴有颅周肌肉疾患者，其触痛显著，对机械性刺激的疼痛呈过敏反应，即触痛越显著，其对机械性刺激反应也越敏感，并且肌电活动也显著增加。但对热痛刺激阈值并无异常。在ETTH患者则上述改变均不明显。近日Bansevicius等（1999）对TTH患者的肌肉疼痛，紧张和肌电反应之间也进行了相关性研究。实验对疼痛采用视觉模拟量表（visual analog scale, VAS）记录前额、左右颞肌、颈部和左右肩部肌肉的疼痛程度，并同时描记该部位浅层肌电活动。另对紧张（tension）和疲倦（fatigue）采用问询方式，由患者自我评定，也按VAS方法记录。通过上述定量研究发现：疲倦和疼痛之间，在全部实验过程中有显著相关性，疲倦犹如头痛的一部分，即头痛时间越长，疲倦感觉越显著；但紧张和疼痛之间相关性较弱，仅在后实验期有相关性，且只见于颈部肌肉。至于肌电活动和疼痛之间，肌电活动和疲倦之间，紧张与疲倦之间均无相关性。因此作者认为紧张在TTH中的作用并不突出。

（二）TTH与心理变化之间的关系

Cathcart等（1998）就诱发相关情绪（arousal - related mood）和ETTH之间的关系做了

生物心理学的实验研究。他们采用激化－去激化形容检测量表（activation－deactivation adjective check list；ADACL）将诱发的力量（energy）、厌倦（tiredness）、紧张（tension）和安静（calmness）做记分定量分析。结果发现ETTH患者的紧张水平高于对照组，即使在不头痛时也高。另在非头痛期，其紧张水平则显著低于头痛期。因此认为紧张和头痛之间是有关系的。

（三）TTH与血管性头痛的关系

由于临床上可以发现紧张型头痛和偏头痛同时发生在同一位患者，以及有些患者最初表现为偏头痛，当发作频率逐渐增加后表现为ETTH，并可进而转为CTTH。因此对这两种头痛的关系曾有不少报道，如Takeshima等（1998）在复习文献时指出肌收缩性头痛和偏头痛二者之间有不少共同之处，如两者临床症状和特征可相互重叠，两者血小板5－HT均可降低，血浆5－HT均可升高，两者外周自主神经系统的交感神经功能均可低下，遗传学研究发现同一家族中既有偏头痛又有肌收缩性头痛患者等。近来Hannerz等（1998）提出CTTH是否为血管性头痛？他们的实验研究是将CTTH患者先仰卧位，分别采用舌下含化硝酸甘油和头部放低位来诱发头痛。结果健康对照组未能诱发出明显的头痛，而CTTH患者的头痛强度加剧，并且颈部二维多普勒超声（duplex ultrasound system）检测颈总动脉的管径和血流，发现头痛的强度增加和管径增大有关，即管径加大，头痛强度增加，管径变小，头痛强度也减弱。但头痛强度和血管内的血流变化无关。因此作者认为CTTH患者头痛的发生和颅脑血流动力学有密切关系。由于在头低位结束后，患者头痛减轻速度缓慢，故认为引起头痛系由于颅内静脉回流不足或静脉扩张所致。

（四）对TTH的一些生化观察

近日一些学者从生化等方面对TTH做了观察如Oishi等（1998）检测血浆血小板因子4，β－血栓球蛋白和11－脱氧血栓烷素 B_2 水平，发现ETTH患者的上述3种物质含量均显著高于CTTH组和对照组。认为ETTH患者的头痛和血小板功能障碍尤为密切。Mishima等（1997）发现TTH患者血清血小板镁离子水平降低，认为可能和血小板功能增强有关。Martinez等（1994）发现TTH患者血浆5－羟色胺水平高于对照组，儿茶酚胺水平低于对照组，血浆多巴胺水平与头痛持续时间呈正相关，以及肾上腺素水平与头痛强度呈负相关。此外，还发现单胺水平与抑郁程度并无相关性。这些结果提示TTH患者中枢单胺能神经系统功能有变化，这种变化和随之而来的抑郁无关，而和发生头痛的病理生理机制有关。Marukawa等（1996）发现TTH患者头痛发作期唾液中P物质和5－羟色胺含量显著升高，认为P物质系由痛觉系统所释放。

总之，上述举例表明：TTH的发病机制尚在从多方面进行研究，至今包括头痛和肌肉之间的关系，头痛和抑郁之间的关系，甚至"紧张"是指肌肉紧张还是精神心理学的概念均存在着不同的认识。

二、临床表现

本病多见于青、中年，儿童也可患病，男、女无差别。病初症状较轻，以后渐渐明显加重。紧张型头痛的临床特征是头部呈钝痛，无搏动性，头痛位于顶、颞、额及枕部，有时上述几个部位均有疼痛，头痛程度属轻度或中度，不因体力活动而加重，常诉头顶重压发紧或头部带样箍紧感，另在枕颈部发紧僵硬，转颈时尤为明显，无畏光或畏声。少数患

者伴有轻度烦躁或情绪低落。查体包括神经系统检查无阳性体征。颅周肌肉如颈枕部肌肉，头顶部及肩上部肌肉常有压痛，有时轻轻按揉，患者感到轻松舒适。脑部 CT 或 MR 应无异常，不伴有高血压及明显的五官科等疾病。

三、诊断及鉴别诊断

紧张型头痛的诊断，主要依靠患者对头痛部位、性质及频度的描述。患者一般体格及神经检查均无异常。对病程已超过一年，且脑部 CT 或 MR 无异常者不难确诊。如果患者头痛病程较短，应注意和颅内各类器质性疾病相鉴别。

1. 偏头痛　属血管性头痛，常见于中青年和儿童。头痛位于一侧颞额眶部，呈搏动性跳痛，常伴恶心及呕吐。为发作性头痛，头痛前可先有视觉障碍如视物模糊，视野中有盲点或偏盲等先兆，也可无任何先兆即开始偏侧头痛。一般历时数小时或数日而缓解，极少数患者呈偏头痛持续状态。少数患者偏头痛可能和紧张型头痛同时存在，以致两者难以区分。

2. 丛集性头痛　此种头痛可能属血管性并和下丘脑机能障碍有关。头痛位于一侧眶颞额部，重者波及全头部。头痛发作呈密集性，剧烈且无先兆。头痛发作迅速并可突然停止。发作时伴以结膜充血，流泪，流涕及多汗，少数出现上睑下垂。每日发作数次，并可在睡眠中发作，每次发作历时数十分钟至数小时，并可连续数日至数周，但缓解期可长达数月至数年之久。经对患者详细询问病史和发作观察，不难与紧张型头痛鉴别。

3. 三叉神经痛　系面部三叉神经分布区的发作性短暂剧痛。每次疼痛仅数秒钟，每日发作数次至数十次。疼痛如刀割，烧灼或针刺样，常因洗脸、刷牙、说话、咀嚼而诱发。患者常可指出诱发疼痛的位置，称为“扳机点”。本病好发于中、老年人，以三叉神经第 2，3 支受累较多。若单纯第 1 支受累尤应注意和 ETTH 相鉴别。

4. 颅内占位性疾病引起的头痛　此类疾病包括颅内肿瘤，颅内转移癌，脑脓肿及脑寄生虫病等症。此类头痛系由于颅内压增高所致，随病程进展常伴有喷射性呕吐和眼底水肿，但早期可被误诊为紧张型头痛。对病程较短的头痛患者，除注意眼底改变外，仔细的神经系统检查极为重要。如发现病理反射等体征出现常提示并非紧张型头痛而应及时采用脑 CT 或 MR 等检查以助鉴别。

5. 颅内慢性感染引起的头痛　此类疾病包括结核性脑膜炎，霉菌性脑膜炎，猪囊虫病性脑膜炎及梅毒性脑膜炎等症。这些脑膜炎均以头痛为早期症状，一般皆伴有发热，但部分不典型患者，初期只有低热，而且脑膜刺激征阴性，颇易误诊为紧张型头痛。故在询问病史时，只要近期有过“感冒”史或查体发现有可疑的病理反射即应及时考虑腰椎穿刺，详细检测脑脊液的压力、细胞学、生化、色氨酸及墨汁染色等常规化验。必要时应同时检测血液和脑脊液中抗结核抗体，囊虫病免疫试验及梅毒试验等以助明确诊断。

6. 自身免疫性脑膜脑炎引起的头痛　此类疾病包括神经白塞氏病，Vogt－小柳－原田综合征及中枢神经系统结节病。这些疾病累及脑膜或脑主质时可引起炎性反应而出现头痛，且不一定伴有发热，故易被误诊为紧张型头痛。这类疾病的排除主要靠详细的病史询问、全面的查体，和脑部 CT 或 MR 检查。神经白塞氏病（Neuro－Behcet 病）的脑膜脑炎型，应有该病的基本征候如口、眼或外生殖器黏膜溃疡。Vogt－小柳－原田综合征又名葡萄膜脑膜脑炎，故应有眼部损害，病程数周以上者常伴白发，脱发及皮肤白斑等临床表

现。中枢神经系统结节病（neurosarcoidosis）常有脑部局灶性体征，且脑 CT 或 MR 显示肉芽肿性损害。

7. 颅内压力异常所致的头痛　此类疾病包括颅内低压综合征，良性颅内高压症及正常颅压脑积水。此类患者均以头痛为主，酷似紧张型头痛。颅内低压综合征多因脑脊液吸收过快或分泌减少所致。失水及感染可能为其诱因。良性颅内高压症常伴视力障碍。服用过量四环素或维生素 A，空蝶鞍以及妊娠期可能诱发。正常颅压脑积水常见于脑外伤后或脑蛛网膜下腔出血恢复期，其发病原因可能和脑脊液吸收障碍有关。此类疾病可通过腰椎穿刺测量颅压以及脑 CT 检查以兹鉴别。

四、治疗及预后

紧张型头痛的治疗可分为药物和非药物治疗。

（一）药物治疗

由于紧张型头痛的发病机制并不清楚，所以在药物选择上多采用温和的非麻醉性止痛剂，借以减轻症状，其中主要是非类固醇性抗炎类药物（nonsteroidal anti - imflammatory drug，NSAID）。其他药物包括适量的肌松弛剂和轻型的镇静剂，抗抑郁剂也常根据病情应用。一般多以口服方式给药，并且短期应用，以免引起药物的毒副作用。

1. 酮基布洛芬（ketoprofen）　属 NSAID 类，除用于紧张型头痛外，也适用于肌肉和关节痛。止痛属暂时性。其作用为抑制前列腺素合成，提高细胞内 cAMP，改善血小板功能。口服剂量为 12.5～25mg/次。毒副作用为胃不适、恶心、腹泻、心悸、出汗、嗜睡及皮肤瘙痒等。

2. 萘普生（naproxen）　属 NSAID 类。通过抑制前列腺素的合成而起止痛抗炎作用。口服剂量为 100～200mg/次，一般日服 2～3 次。毒副作用为恶心、胃部不适、疲倦、旋晕、乏力及思睡。孕妇及哺乳期妇女禁用。

3. 普鲁奎松（proquazone）　属 NSAID 类。适用于急性紧张型头痛。其药理作用包括抑制前列腺素系统，而前列腺素被认为是引起头痛的生理介质。另可抑制血小板聚集，抑制 5 - HT 释放，降低毛细血管通透性及抑制缓激肽。口服剂量为 75～150mg/次，毒副作用为恶心、呕吐、思睡等。

4. 阿米替林（amitriptyline）　系三环类抗抑郁药，为较早用于慢性紧张型头痛伴有抑郁症状的药物。本药既是去甲肾上腺素再摄取抑制剂，又是 5 - 羟色胺再摄取的抑制剂。以前认为后者为本药止痛的主要途径，但近日的研究认为上述两种作用对止痛效果并无差别，并且头痛的改善是间接的，是由抗抑郁的效果所介导。口服剂量开始为 75mg/d，以后渐增至 150mg/d，分次服用。毒副作用为恶心、呕吐、乏力、困倦、头昏及失眠等。有严重心脏病及青光眼者忌用。

5. 盐酸乙哌立松（eperisone，HCL）　属骨骼肌松弛剂，除可抑制肌张力过高并可抑制疼痛反射活动从而改善紧张型头痛的症状。口服剂量 150mg/d，分次服用。毒副作用为恶心、呕吐、胃部不适、腹泻、乏力、困倦及站立不稳。有药物过敏史，肝脏疾病者慎用；孕妇及哺乳期妇女禁用。

（二）非药物治疗

物理疗法可使紧张型头痛得到改善。有学者采用的治疗方案包括 4 部分：

1. 训练坐位，站立，睡眠及工作时颈部和头部的正确姿势；

2. 在家中练习改善头部位置和俯卧位练习加强颈后部肌肉的动作，并在颈后部放置冰袋；

3. 在背和肩部进行中至深部按摩2分钟；

4. 被动伸展斜角肌，斜方肌上部，提肌和胸肌5分钟。必要时根据病情被动运动颈前部肌肉（Hammill 1995）。

此外，根据我国中医理论进行针刺及按摩治疗均有一定的疗效。

近年来国内相继整理开发一些中医药物并已应用于临床，其特点系根据中医学理论对头痛的认识，辨证用药，标本兼顾，可防可治，且毒副作用较少。不论单独应用中药或与西药联合治疗，甚至配合物理及心理治疗均可获得良好的疗效。

（李大年）

第三节 丛集性头痛

丛集性头痛（cluster headache，CH）以往又称组织胺性头痛、睫状神经痛、蝶腭神经痛、偏头痛性神经痛、Horton综合征。是一种多见于中年男性的，周期性丛集性发作的，部位固定于一侧眼眶及其周围的头痛。

一、病因和发病机制

CH的病因及发病机制均不明确，有以下几种观点可供参考。

（一）血管源说

传统的观点认为CH与血管功能障碍有关。某些扩血管药物，如硝酸甘油、组织胺、酒精等可诱发CH发作，而缩血管药物，如麦角胺、去甲肾上腺等可使之缓解。有研究发现CH发作时痛侧海绵窦段大脑中动脉管径扩大，发作停止后变小。经颅多普勒检查，CH发作时痛侧大脑中动脉平均血流速度明显高于对侧，也高于缓解期，而痛侧大脑前动脉流速低于对侧。热成像检查发现痛侧眶区散热增加。有人发现CH丛集发作期眶上静脉及海绵窦有炎性改变，导致眼静脉回流障碍并激活疼痛神经纤维，引起眼痛、流泪、鼻塞、流涕等症状。

（二）神经源说

CH发作疼痛均发生在三叉神经第1、2支分布区，提示与三叉神经有关。可能三叉神经受到逆行性刺激，诱发P物质和其他血管活性肽释放，引起血管扩张而头痛。疼痛发作侧的植物神经症状，提示交感神经兴奋性降低，副交感神经兴奋性增高，说明植物神经功能障碍在CH发病中起一定作用。实验发现眶上静脉及海绵窦炎症可能损害交感神经纤维，引起植物神经症状，因此，可以认为血管因素和神经因素在头痛发作中可能共同起作用。CH发作有明显周期性，有的像定时钟一样，每天几乎在恒定的时间发作，因此有人提出CH可能存在中枢神经系统功能障碍，如源于下丘脑后部调节植物神经的神经元功能障碍，下丘脑前部，如视上核与生物钟节律有关的神经功能紊乱。生物钟受5-HT调节，某些治疗CH的药物可加强5-HT能神经传导，提示有5-HT能神经的功能障碍。

（三）组织胺说

组织胺是一种强血管扩张剂，部分CH患者血中组织胺增高，皮下注射组织胺可以诱发患者头痛发作，CH的临床症状很像组织胺反应，应用组织胺脱敏治疗对部分患者有效。此外，有人发现，CH患者痛侧颞部皮肤肥大细胞增多，其活性增强，该细胞能合成和释放某些血管活性物质，如组织胺、5-HT等。据此提出CH发病与组织胺有关，但确切机制，因果关系并不清楚。

二、临床表现

CH远比偏头痛少见。国内郭述苏等（1986）26省市调查结果患病率为6.8/10万，男性11.7/10万，女性1.9/10万，男女之比为6.2:1，男性明显高于女性，发病年龄高峰男性为25~44岁，女性，40~59岁，儿童少见。

CH分为发作性和慢性。发作性CH无先兆，头痛固定于一侧眼及眼眶周围。发作多在晚间，初感一侧眼及眼眶周围胀感或压迫感，数分钟后迅速发展为剧烈胀痛或钻痛，并向同侧额颞部和顶枕部扩散，同时伴有疼痛侧球结膜充血、流泪、流涕、出汗、眼睑轻度浮肿，少有呕吐。60%~70%患者发作时病侧出现Horner's征。头痛时患者十分痛苦，坐卧不宁，一般持续15~180分钟，此后症状迅速消失，缓解后仍可从事原有活动。发作呈丛集性，即每日发作1次至数次，每日大约在相同时间发作，有的像定时钟一样，几乎在恒定的时间发作，每次发作症状和持续时间几乎相同。丛集性发作可持续数周乃至数月后缓解，一般1年发作1~2次，有的患者发病有明显季节性，以春秋季多见。CH缓解期可持续数月至数年，本病60岁以上患者少见，提示其病程有自行缓解倾向。

慢性丛集性头痛极少见，占CH不足10%，可以由发作性CH转为慢性，也可以自发作后不缓解成持续性发作。慢性CH临床症状与发作性CH临床症状相同，症状持续发作1年以上，或虽有间歇期，但不超过14天。由于长期头痛，患者会出现情绪抑郁，性格改变等精神症状。

三、诊断及鉴别诊断

CH诊断主要依据其反复丛集性发作的病史和典型的临床症状，缓解期无阳性神经体征，缺少实验室及其他辅检查的依据。注意与偏头痛、三叉神经痛及其他原因引起的头面痛鉴别。

四、治疗及预后

CH的治疗基本与偏头痛相同。发作时可口服麦角胺1~2mg，或者在每日发作前服，预防发作或减轻发作时的症状，连服10~14天。舒马坦（sumatriptan）是5-HT受体激动剂，与5-HT受体结合，从而抑制5-HT的扩血管作用，使血管收缩达到治疗目的，可以口服、滴鼻、皮下或静脉注射，每次1~2mg，每日不超过6mg，用药后如出现胸闷、胸部发紧应立即停用。丛集发作时口服强的松，20~40mg/日，或甲基强的松龙静脉滴注，200mg/日，至丛集发作停止后停药。发作时面罩吸氧或高压氧治疗，对部分患者有效。钙离子拮抗剂，如氟桂嗪每晚5~10mg口服。抗癫痫药物，如丙戊酸钠0.6~1.2/日口服，部分患者有效。非甾类固醇类止痛药，如阿斯匹林、消炎痛、双氯酚酸等可以试用。组织胺脱敏治疗对部分患者有效。药物治疗无效的患者可试用神经阻滞疗法，如利多卡因蝶腭

神经节阻滞，眶上神经或眶下神经酒精注射，射频三叉神经节阻滞。CH预后良好，多数经治疗或自行缓解。

临床病例讨论

病历摘要 男性，35岁。发作性左侧眼眶周围及额颞部剧痛3年入院。3年来每年春季小麦扬花时发作左眼球及眼眶周围压迫感，数分钟后出现剧烈钻痛，并向额颞部扩散，伴左眼流泪、流涕，疼痛难忍，以手抱头，坐卧不宁，不伴呕吐。犯病期间每日发作一次，几乎均在晚8时左右发作，持续40~50分钟自行缓解，每次发作头痛部位及症状相同。过去2年每次犯病连续发作15天左右，曾诊断偏头痛、副鼻窦炎，治疗无明显效果。本次入院前又连续发作3天，入院后内科及神经系统检查未见阳性体征，脑电图、脑CT、间歇期经颅多普勒检查，X线副鼻窦摄片均未见异常。入院当晚8时发作，检查：表情痛苦，以手掩左眼，来回走动，不愿讲话，左眼流泪，结膜充血，眼睑轻浮肿，眼裂稍小，瞳孔等大，对光反应灵敏，左侧流涕，余无阳性体征。

治疗经过 每晚睡前口服氟桂嗪10mg，发作前半小时口服麦角胺咖啡因1片和双氯芬酸钾25mg，为预防消化道反应，同时口服胃复安4mg，用药2天后发作时头痛程度减轻，持续时间缩短。随之给予甲基强的松龙200mg静脉滴注，每日1次，3天后发作停止，继续用药1周，未再发作，住院14天出院。

讨论 本例病程3年，头痛发作均在春季，有明显季节性，呈丛集性发作，每次犯病连续15天以上，头痛发作无先兆，每日定时发作，疼痛部位固定症状相同，不伴呕吐，能自行缓解，间歇期无阳性神经体征，排除其他头痛原因，可以诊断为较典型丛集性头痛。偏头痛与本病不同，偏头痛为非丛集性发作，发作不定时，头痛呈搏动性，部位不固定，可以两侧交替或全头痛，常伴有呕吐，典型偏头痛有发作先兆，头痛期过后还持续数小时至数日头痛缓解期的一般性头痛。

（王凤焰）

参考文献

1. 李大年. 紧张型头痛发病机理和治疗的研究进展（综述）. 临床神经病学杂志，2000，13:251
2. 李思云，李大年，韩丹春，等. 中药静痛灵胶囊双盲交叉法治疗紧张性头痛的疗效观察. 临床神经病学杂志，1992，5:144
3. 郭述苏，薛广波，王桂清，等. 中国丛集性头痛流行病学调查. 中国疼痛医学杂志，1996，2:6
4. 李永昌，徐海，王晶，等. 丛集性头痛的脑血流研究. 中国疼痛医学杂志，1995，1:2
5. 刘柏荣. 丛集性头痛的研究进展. 中华神经精神科杂志，1994，27:176
6. Saper JR. *Diagnosis and symptomatic treatment of Migraine*. Headache, 1997, 37 (Suppl) :S1
7. Baloh RW. Neurotology of migraine. Headache, 1997, 37:615
8. Solomons. Migraine Diganosis and clinical symptomatology. Headache, 1994, 34:S8
9. Wilkinson M. Migraine treatment: the british Perspective. headache, 1994, 34:S13
10. Klapper JA. Toward a standard drug formulary for the treatment of headache. Headache, 1995, 35:225
11. Daroff RB. New headache classification. Neurology, 1988, 38:1138
12. Jensen R, Bendtsen L, Olesen J. Muscular factors are of importance in tension - type headache. Headache, 1998,

38:10

13. Cathcart S, Pritchard D. Relationships between arousal – related mood and episodic tension – type headache: A biopsychologic study. Headache, 1998, 38:214

14. Bansevicius D, Westgaad RH, Sjaastad OM. Tension – type headache: pain, fatigue, tension and EMG responses to mental activation. Headache, 1999, 39:417

15. Hannerz J, Jogestrand T. Is chronic tension – type headache a vascular headache? The relation between chronic tension – type headache and cranial hemodynamics. Headache, 1998, 38:668

16. D alessio DJ. Diagnosing the severe headache. Neurology, 1994, 44 (suppl) 37:56

17. Hannerz J. Orbital phlelography and signs of inflammation in episodic and chronic cluster headache. Headache, 1991, 31:540

18. Raskin NH. On the origin of head pain. Headache, 1988, 28:254

第三十四章 睡眠障碍

广义的睡眠障碍应该包括各种原因导致的失眠、过度嗜睡、睡眠呼吸障碍以及睡眠行为异常，后者包括睡眠行走、睡眠惊恐、不安腿综合征等。本章着重讨论睡眠呼吸暂停综合征、发作性睡病以及发作性嗜睡强食综合征三种疾病。

第一节 睡眠生理

人的一生中大约有1/3的时间是在睡眠中度过的，因此，睡眠是生命过程的重要组成部分。长期以来，睡眠一直被认为是平静的、被动的、单一的过程，大脑已完全处于休眠状态。但事实并非如此，1913年Henri Pieron发表了有关睡眠问题的专著，指出睡眠是一种周期需要的状态，当时大脑并未完全休息，而是以另一种方式在活动。随着脑电技术的应用和发展，1935年Loomis根据脑电图检查将睡眠划分为几个不同的阶段，每个阶段的脑电图特征有所不同。1950年，芝加哥大学的Aserinsky等根据人们整夜睡眠眼球运动模式和脑电图，首次提出了REM（rapid eye movement，快速眼球运动）睡眠和NREM（non-rapid eye movement，非快速眼球运动）睡眠的概念，并将NREM划分为Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ期几个阶段。后来人们发现，在不同阶段的睡眠当中，不仅仅表现为脑电活动和眼球运动的不同，其脉搏、呼吸、血压、体温、肌张力、基础代谢及内分泌等一系列生理指标均会发生规律性的变化（表34-1），而且不同的年龄阶段，其睡眠结构也不尽相同。一般来说，

表34-1 觉醒及睡眠各期的生理变化

睡眠分期	睡眠深度	身体活动	思维过程	其他
觉醒	觉醒边缘	慢动，肌张力减低	放松，思维离题，意识迟钝	血压、脉搏、心率和体温稍降低
NREM Ⅰ期	浅睡，易醒，可否认入睡	身体活动慢，趋于停止	思维飘逸，感觉飘浮	温度、心率、脉搏下降，可出现催眠幻觉
NREM Ⅱ期	浅到中度睡眠，有声音易醒，可睁眼，但看不见物体	身体少动，眼安静	思维片断，记忆减少，有梦境模糊	心率、脉搏、代谢率降低，呼吸规则，气道阻力增加，可出现打鼾
NREM Ⅲ期	深睡，高声才能唤醒	偶尔活动，眼安静	记忆减退或加强	心率、脉搏、血压、体温、代谢率进一步下降，生长激素分泌增加
NREM Ⅳ期	睡眠更深，很难唤醒	同Ⅲ期	很少记忆	心率、脉搏、代谢率继续降低，生长激素分泌更多
REM	对声音有反应，但难唤醒	大肌肉瘫痪，眼球快速转动，男性阴茎勃起	80%做梦，可生动回忆	心率比NREM增加5%，血压、脉搏、体温、代谢率、脑血流增加，呼吸不规则

随着年龄的增加，Ⅲ+Ⅳ期深睡越来越少，而Ⅰ期睡眠和觉醒的时间却越来越多（图34-1）。

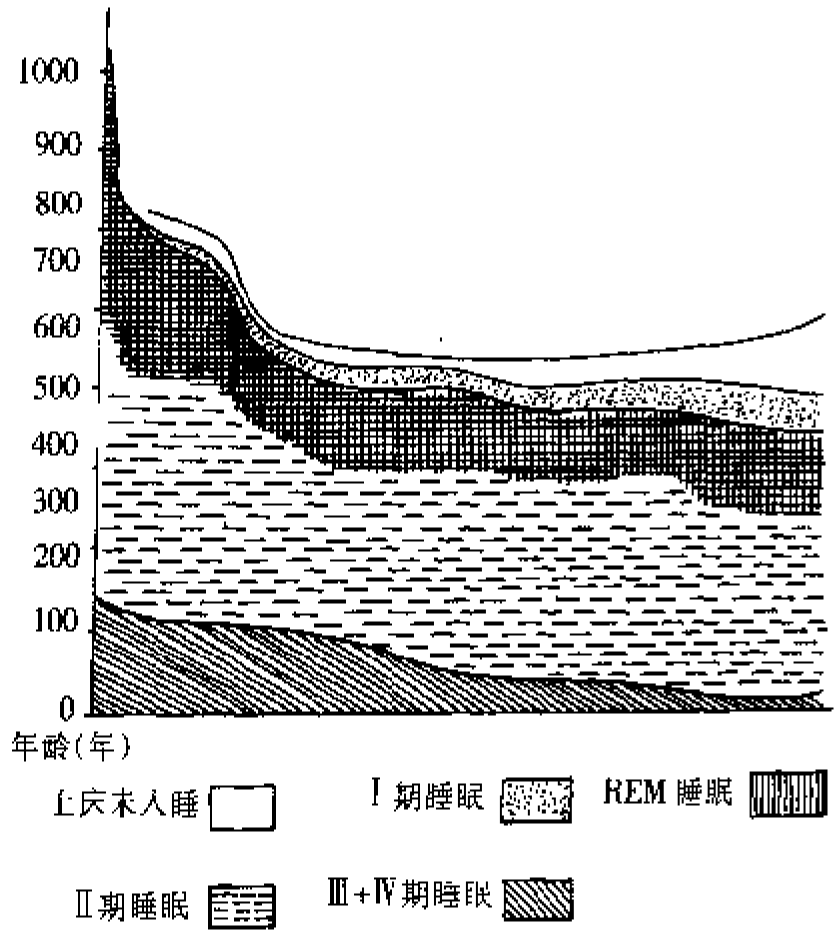


图34-1　不同年龄的睡眠分期变化

正常人入睡后，NREM睡眠Ⅰ期约持续0.5～7分钟便进入Ⅱ期睡眠。大多数年轻人入睡后30～45分钟进入Ⅲ、Ⅳ期深睡，深睡从几分钟到1小时不等，然后又变浅，回到Ⅱ期睡眠。开始入睡后70～90分钟，出现第一次REM睡眠，通常约持续5分钟，之后再进入Ⅱ期睡眠，意味着第二个睡眠周期的开始。成人Ⅱ期与REM睡眠大约每隔90分钟交替一次，儿童的交替周期短些，约60分钟左右。Ⅳ期睡眠主要发生在前半夜，后半夜Ⅲ、Ⅳ期睡眠越来越少。从REM睡眠来看，第一次REM期睡眠以后，两次REM睡眠之间的间隔逐渐缩短，而每次REM睡眠持续时间逐渐延长，一夜总共可出现4～6次REM睡眠。年轻人一夜睡眠中，REM睡眠占20%～25%，NREM睡眠Ⅰ期占5%～10%，Ⅱ期约占50%，Ⅲ、Ⅳ期深睡约占20%。

（*范献良*）

第二节　阻塞性睡眠呼吸暂停综合征

睡眠呼吸暂停综合征是涉及多学科的一类疾病，既表现有呼吸障碍，也表现有睡眠障碍；既涉及呼吸内科、耳鼻喉科，又与心血管内科、神经精神科、内分泌科、泌尿科以及颌面外科等有着密切的关系。是一种潜在的、致死性的疾病，近年来已越来越受到国内外重视。

睡眠呼吸暂停综合征的发病率占总人口的1%～4%，各个年龄均可发病，40岁以上的男性最为多见，并有随年龄增加的趋势。中年以后的男性及更年期后的女性发病率明显

升高。

一、定义和分类

在睡眠状态下口鼻气流中断10秒钟以上，叫做睡眠呼吸暂停（sleep apnea，SA）。如口鼻气流中断时胸腹式呼吸（呼吸驱动）仍然存在，叫做阻塞性睡眠呼吸暂停（obstructive sleep apnea，OSA）；如口鼻气流及胸腹式呼吸同时中断，称为中枢性睡眠呼吸暂停（central sleep apnea，CSA）；如果睡眠呼吸暂停开始表现为中枢性，后期表现为阻塞性则称为混合性睡眠呼吸暂停（mixed sleep apnea，MSA）。如睡眠时呼吸气流虽然没有完全中断，但气流量较正常减少50%以上，时间持续10秒钟以上并伴有4%以上血氧饱和度的下降，叫做低通气（hypopnea）。

7小时睡眠中，呼吸暂停反复发作30次以上，或每小时呼吸暂停次数+低通气次数（AHI,）等于或大于5次以上，即AHI≥5。称为睡眠呼吸暂停综合征（sleep apnea syndrome，SAS），其中以阻塞性呼吸暂停为主者，称为阻塞性睡眠呼吸暂停综合征（obstructive sleep apnea Syndrome，OSAS），此型最为常见。

二、病因和发病机制

（一）病因

1. 阻塞性睡眠呼吸暂停　阻塞性睡眠呼吸暂停的发病原因主要是睡眠时上呼吸道的阻塞或狭窄造成的。因此，从前鼻孔到气管上口，任何一个部位的狭窄或阻塞，都可能导致呼吸暂停。常见的有下列疾病：

（1）鼻部疾病　各种原因造成的鼻腔狭窄或阻塞，如急慢性鼻炎、鼻窦炎，前、后鼻孔闭锁，鼻中隔偏曲、血肿、脓肿，鼻腔黏连，鼻息肉，鼻腔、鼻窦肿瘤及其他占位性病变，前、后鼻孔填塞等。

（2）鼻咽部疾病　常见的有腺样体肥大、鼻咽部肿瘤、鼻咽腔闭锁、鼻咽部填塞、颅底肿瘤等。

（3）口咽部疾病　如扁桃体肥大，软腭低垂、肥厚，悬雍垂过长、肥大，咽侧索肥厚，口咽腔瘢痕狭窄，咽旁间隙的肿瘤、脓肿等。

（4）下咽部疾病　如舌根淋巴组织增生、舌根肿瘤，巨大会厌囊肿、脓肿、会厌肿瘤，下咽后壁或侧壁的脓肿、肿瘤等。

（5）口腔科疾病　如舌体肥大或巨舌，舌体、舌根、口底的肿瘤，颌下脓肿，先天性小下颌或下颌后缩等。

（6）其他疾病　病理性肥胖、肢端肥大症、甲状腺功能低下、颈部巨大肿瘤等。

2. 中枢性睡眠呼吸暂停　老年人或婴儿睡眠时观察到周期性低通气可视为中枢的原因。正常成年人在快动眼睡眠时相或在高原亦可见到中枢性睡眠呼吸暂停。病理性的中枢性睡眠呼吸暂停可见于多种疾患：①神经系统、运动系统的病变，如脊髓前侧切断术，血管栓塞或变性引起的双侧后侧脊髓的病变；②自主神经的功能异常，如家族性自主神经异常、胰岛素相关的糖尿病、Shy - Drager综合征、脑炎；③肌肉疾病如膈肌的病变、肌强直性营养不良等；④脑脊髓的异常，如Ondine's Curse综合征（呼吸自主控制对正常呼吸刺激反应的衰竭）、枕骨大孔发育畸形、脊髓灰白质炎、外侧延髓综合征等；⑤发作性睡

病和某些阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者行气管切开或悬雍垂腭咽成形术后。

（二）发病机制

发病机制复杂，涉及多学科的问题。如内科（呼吸、心血管、内分泌等），小儿科，神经、精神科，口腔、颌面外科，耳鼻喉及头颈外科等。目前仍不十分清楚，尚需进一步研究。

1. 中枢性睡眠呼吸暂停　中枢性睡眠呼吸暂停的发生机制不很清楚，下列因素均可能参与发病。

（1）由醒觉转入睡眠时，呼吸中枢对各种不同的呼吸刺激（如对高碳酸血症、低氧血症、肺泡、胸壁和上气道的机械受体和呼吸运动的阻力负荷等）的反应性减低。尤以在快动眼睡眠期明显。

（2）中枢神经系统对低氧血症和其他病理状态下引起的呼吸反馈控制的不稳定。

2. 阻塞性睡眠呼吸暂停　有人认为阻塞性睡眠呼吸暂停的阻塞部位仅仅在咽部，事实证明这种说法是不完全的。临床发现，许多咽腔并不狭窄，或已成功地做过咽部手术的患者，仍然可以发生严重的睡眠呼吸障碍。这些患者在查体时往往发现存在不同程度的鼻腔、鼻咽或下咽部的异常，经过相应的处理，解决或减轻了这些部位的阻塞，呼吸暂停可以明显缓解甚至完全消失。因此，在讨论阻塞性睡眠呼吸暂停的发病机制时，不能仅仅讨论口咽部的问题，而应当按照阻塞部位的不同分别讨论。

（1）鼻腔及鼻咽部疾患引起的呼吸暂停　当鼻腔或鼻咽部发生阻塞时，机体会通过张口呼吸来进行代偿，也就是通过张口肌的收缩实现这一过程。这在清醒状态下并不成问题，但进入睡眠之后，张口肌的张力就会逐渐下降直至完全松弛，机体赖以通气的通道就会越来越小直至完全关闭。由于生理性的鼻腔呼吸不能进行，于是就出现了气流的中断。随着时间的延长，缺氧的加重以及机体一系列的病理生理改变，患者睡眠由深变浅并恢复张口肌的收缩，于是气流通道恢复，呼吸也随之恢复。在鼻腔阻塞的情况下，即使口咽和下咽部完全正常，患者也可能出现睡眠呼吸暂停。

（2）口咽疾患引起的呼吸暂停　口咽部除了咽后壁为骨性外，大部分为软组织构成，如软腭、悬雍垂、咽侧索、扁桃体等。因此，口咽腔是一个易受各种因素影响的、形状和大小不断变化的腔隙。从解剖因素来看，软腭的肥厚、位置过低，悬雍垂的肥大、过粗过长，扁桃体肥大，咽侧索肥厚以及咽周间隙脂肪的增生，均可导致咽腔的实际空间变小。从生理上来说，各种原因所至的肌肉松弛或称为肌张力的降低，尤其是扩大咽腔的肌张力的降低，以及吸气时咽腔负压的增大，均可造成咽腔周围软组织的向内塌陷。从而使咽腔进一步变窄甚至完全阻塞。口咽部肌肉属于中等疲劳肌，肌纤维较少而氧化肌纤维成分高，易发生疲劳和肌肉松弛也是容易造成吸气时咽腔塌陷的因素之一。另外，仰卧时松弛的软腭、悬雍垂受重力作用导致的塌陷，亦可加重咽腔的狭窄。

（3）下咽部疾患引起的呼吸暂停　下咽部占位性病变、瘢痕狭窄、舌体肥大或舌根扁桃体的肥大以及肥胖患者咽喉部脂肪堆积过多（Homer，1989）均可导致下咽腔的解剖性狭窄。口咽及以上部位的狭窄引起的吸气时下咽部负压的增大，仰卧体位时舌的后坠则进一步使得下咽腔变小甚至完全阻塞。舌的后坠除了重力作用之外，颏舌肌、舌骨舌肌以及颏舌骨肌的张力降低也是重要原因之一。先天性小下颌则使得咽后壁至下颌骨前缘的前后距离缩短，从而使得舌根至咽后壁的距离也相应缩短。

仰卧位时受重力作用导致舌的后坠及软腭、悬雍垂的下陷，可解释为什么打鼾和呼吸障碍在仰卧位时往往会加重。

神经、体液、内分泌因素在睡眠呼吸障碍中的作用：上呼吸道的运动受自主的和随意的两个不同神经系统控制，自主神经起源于脑桥和延髓，随意神经起源于大脑皮层和皮层下，其神经冲动作用于膈和上气道扩张肌群，使膈肌收缩发生吸气运动并使上气道保持开放。如两者不协调，或在上呼吸道负压增大时不能进行有效的调节，则有可能发生上气道的阻塞。

劳累、过度饮酒、服用安眠药或镇静剂，均可使睡眠呼吸暂停加重。这可能与抑制了以上神经的兴奋性有关。

呼吸暂停时上呼吸道关闭，此后又如何被打开的机理尚不十分清楚，有人认为主要是由于低氧（PO_2）刺激颈动脉体感受器引起的觉醒反应来完成的。双侧颈动脉体切除的患者，呼吸暂停的时间比正常人长支持这一说法。也有人认为是低氧血症与高碳酸血症相互作用的结果。

由于阻塞性睡眠呼吸暂停综合征多见于男性，绝经期后的女性、肥胖、肢端肥大症、甲状腺机能低下或注射睾丸酮的患者，因而推测此病的发生可能与内分泌紊乱有关。

三、病理生理改变

（一）对神经系统的影响

越来越多的证据表明，打鼾和 SAS 与脑血管疾病，尤其是与脑梗死相关，有人对 177 例患脑梗塞的患者进行多元 Logistic 回归分析，认为鼾症和 SAS 是脑梗死的独立危险因素（Palomaki H，1989）。SAS 患者睡眠时反复发作的低氧血症可以导致脑缺氧，体循环血压升高可以导致脑动脉硬化和颅内压增高，红细胞增多可以引起血液黏稠度增加，以上因素均可使患者脑中风的危险性增大。其他一些与鼾症和 SAS 密切相关因素如高血压、冠心病、年龄、肥胖、吸烟、嗜酒等，也是导致中风的已知或潜在危险因素。

SAS 与癫痫可以彼此影响，使病情相互加重，SAS 患者因呼吸暂停引起的低氧血症、睡眠片断和慢性睡眠剥夺，可以导致癫痫患者发生痉挛的域值降低，而抗惊厥、抗痉挛药物则可以使业已存在的 SAS 加重或具有导致 SAS 的潜在危险（Ezpeleta，1998）。

OSAS 还可能与神经衰弱有关，因为神经衰弱的许多临床表现与 OSAS 的临床表现相重叠。游国雄等（1998）对此进行了专门研究，认为 OSAS 可能引起“神经衰弱”或使已有的神经衰弱症状加重。

OSAS 可导致记忆力减退和认知功能障碍。睡眠结构紊乱和低氧血症被认为是导致如上表现的主要原因。国内彭斌等通过 OSAS 患者听觉诱发事件相关电位（P3）和临床记忆量表检查发现，患者的 P3 潜伏期和记忆商与正常对照组有显著性差异，进一步证实了上述观点。

此外，还有人认为，OSAS 可能与抑郁、焦虑、偏执等精神症状和成人痴呆症有关。

（二）对心血管系统的影响

SAS 对心血管系统的影响最为明显，近年来许多学者研究认为，SAS 是高血压、冠心病的独立危险因素，可导致心衰、心律失常、心绞痛、心肌梗死和夜间猝死。

据统计，SAS 患者高血压病的发生率为 48% ~ 96%，高血压患者中 SAS 的发病率为

20%～40%。SAS引发高血压的机制可能是反复发生的呼吸暂停、睡眠觉醒以及低氧血症刺激交感神经兴奋、儿茶酚胺分泌增多，使得外周血管收缩，动脉血压升高。

心脏为人体耗氧量最高的器官之一，由低氧血症造成的危害最大。缺氧使冠脉内皮细胞受损，脂质易沉积在内膜下；红细胞的增多使得血液黏度增加，血流变慢，血小板易在受损的内膜表面聚集形成血栓而引起冠状动脉狭窄或阻塞，容易引起心绞痛、心肌梗死、各种心律失常甚至猝死。

（三）对呼吸系统的影响

呼吸暂停和低通气可引起低氧血症和高碳酸血症，严重者可导致呼吸性酸中毒和急性呼吸衰竭。低氧血症使得肺动脉血管收缩，引起肺动脉高压，长期的肺动脉高压可发展为右心肥大和右心衰竭。

（四）对泌尿生殖系统的影响

可以使患者夜间的肾功能受到损害，如肌酐清除率减低、肾小管回收功能障碍、肾浓缩功能减退等，表现为夜尿增多、遗尿等。有的甚至出现蛋白尿，其特征是肾小球性、可逆性。随着OSAS的纠正，蛋白尿可减少或消失。

对生殖系统的影响表现为性功能下降甚至阳痿。Schivavi等对70例45～75岁的男性患者的性行为频度、勃起持续时间等指标进行研究，结果与对照组有显著性差异。

（五）对内分泌系统的影响

Palomaki等研究发现，AHI≥10的OSAS患者，其糖耐量比对照组降低。OSAS可以引起糖代谢紊乱，糖耐量降低，非胰岛素依赖性糖尿病发生增多。其发病机制可能与缺氧导致胰岛素抵抗，以及儿茶酚胺分泌增加有关。

低氧血症使得垂体、下丘脑功能不全，促甲状腺素分泌减少，故OSAS可能导致甲状腺功能减退。而甲状腺功能低下又可能引起或加重OSAS。

四、临床表现

（一）打鼾

患有睡眠呼吸障碍的患者，均有不同程度的打鼾，Guilleminaut报告50例，打鼾者100%。但患者本人往往并不知道自己睡眠打鼾，多由同室睡眠者告知方才知道。也有患者在鼾声中突然醒来时偶尔能听到自己的鼾声。鼾声多不均匀，且时有停顿，数秒甚至数分钟后又突然爆发，声音极大，可达85分贝。

（二）呼吸暂停

正常人睡眠时也可能出现中枢性呼吸暂停，但7小时睡眠中应少于10次。一般只出现在REM期，大多发生在肥胖或打鼾者。病理性的呼吸暂停是指一次暂停时间持续10秒钟以上，7小时暂停次数达30次以上。病情较轻者睡眠初期并不发生，随着睡眠的加深，鼾声的增大，伴随出现了呼吸暂停。严重者开始入睡即发生呼吸暂停。暂停主要发生在吸气时，随着鼾声的中断吸气停止。阻塞性睡眠呼吸暂停患者在此时仍有呼吸动作，伴有频率增快、幅度变浅的胸式或腹式呼吸运动以及下颌骨的张合运动，但没有气流经口鼻进出。这种状况持续十几秒至数分钟后，随着一次深吸气，患者出现几次快速呼吸运动以代偿呼吸暂停时欠下的氧债。经过长短不等的一段时间后，又会发生下一次的呼吸暂停。两次暂停之间间隔时间的长短与患者病情的轻重程度有关。病情轻者间隔的时间会长一些，

而病情重者间隔的时间就会比较短。我们监测的病例中有的 7 小时暂停次数达 572 次，AHI = 74.05，超过每分钟 1 次。呼吸暂停时间最长的为 233.5 秒（黄席珍报道为 216 秒），暂停时间累计 248 分钟，占睡眠时间 7 小时的 59%。部分患者呼吸暂停时伴有肢体不规则抽动，尤以下肢为著，叫做不安腿综合征。严重患者表情痛苦，面部紫绀，有的伴有出汗，口吐白沫及身体躁动，甚至跌落到床下，出现昏迷。少数患者伴有恶梦，并可突然惊醒，惊恐万分，称作睡眠惊恐（sleep terror），这种情况多见于儿童患者。

中枢性睡眠呼吸暂停患者常常与一些全身性的神经、肌肉疾病有关。因此，除了睡眠时有呼吸暂停以外，还会有相应疾病的临床表现。如脊髓灰白质炎、肌强直营养不良症、外侧延髓综合征、低位脑干病变、糖尿病性神经炎等。

（三）多尿或遗尿

多尿是指夜间起床排尿的次数增加。我们曾遇到一严重 OSAS 患者，治疗之前夜间排尿次数达 4～6 次之多，手术后排尿次数明显减少，只有 0～1 次。这可能与 OSAS 患者夜间缺氧，无氧代谢加强导致的尿酸排泄增加有关。夜间尿床以儿童 OSAS 患者为多见，但成人尿床者也并不罕见，斯坦福大学睡眠实验室报告 62 例 OSAS 患者，其中 12 例儿童患者和 3 例成人患者有夜间尿床。

（四）白天嗜睡与睡眠时间延长

患者均有不同程度的白天嗜睡，尤其是安静不动或从事单调重复的工作时，如静坐、乘车、阅读、看电视等。严重者站立、行走、吃饭甚至骑自行车时都可能入睡。Guilleminaut 等报告的 50 例中，白天过度嗜睡 39 例，占 78%。由于睡眠质量降低，机体则试图通过增加睡眠时间来进行补偿，因此，患者的睡眠时间往往比同年龄的正常人延长。睡眠质量改善后（如手术后或应用 CPAP 治疗期间），患者的睡眠时间可明显缩短。

（五）头昏、乏力、晨起头痛、认知功能下降

由于 OSAS 患者夜间睡眠结构紊乱，浅睡比例增加而深睡比例减少，以及夜间缺氧等因素的影响，睡眠后患者的体力及精力都得不到很好的恢复，常诉说晨起头痛、头昏、全身乏力，并表现有认知功能的下降。

认知功能的障碍表现在记忆、判断、注意、集中、抽象推理能力和警觉等方面的变化。Findley 等对 26 例 OSAS 患者进行了全面的认知功能测试，包括智力、注意、集中、警觉、手眼协调能力、快速复杂问题的解决能力、即时和短期记忆等，通过 8 项心理测验，发现患者的认知功能全面受到影响，其中以注意、集中、复杂问题的解决能力和短期记忆损害最为明显。OSAS 患者的警觉性降低，增加了机动车事故的发生率，有人报告美国的交通事故中 10%与睡眠疾病有关。OSAS 患者难以维持警觉和注意力，反应时间和集中能力下降。Findley 等应用模拟驾驶器，测定 OSAS 患者和正常对照组的警觉性，发现 OSAS 患者脱离轨道的次数和撞倒障碍物的次数是正常对照组的数十倍，反应时间和制动时间明显缓慢，而且所有 OSAS 患者在驾驶期间至少有一次睡眠。OSAS 患者认知功能的损害，与患者疾病的严重程度有关。睡眠结构紊乱和低氧血症被认为是导致认知功能障碍的主要原因。

正常人睡眠结构紊乱可以引起认知功能下降；而 OSAS 患者夜间觉醒的频率，Ⅲ、Ⅳ期睡眠时间的长短和有无，REM 期的持续时间等都会影响患者的认知功能。

低氧血症使中枢神经系统的生化和血液动力方面受到影响。在高海拔的情况下，低氧

血症损害了人的认知功能。Findlety 等研究表明有低氧血症的 OSAS 患者比没有低氧血症的 OSAS 患者的认知功能损害更加明显，认知功能损害的程度与患者夜间的氧饱和度和白天的氧分压呈明显的相关性。

（六）性格改变与精神症状

表现为性情急躁，抑郁，焦虑等。可能与患者长期夜间缺氧和睡眠结构紊乱有关。抑郁是 OSAS 最为多见的精神症状，Mosko 等发现在 233 个 OSAS 患者中，有 67%的患者在就诊前 5 年即已出现抑郁症状，而 26%的患者是最近出现的抑郁症状。在同时有 OSAS 和发作性睡病及不安腿综合征的患者中，抑郁症状更加明显。OSAS 患者的病情愈重，抑郁症状愈明显。很多 OSAS 患者有幻觉出现，尤其是在入睡前，或患者在与瞌睡作斗争时更易出现。也有个别患者，表现有单纯型偏执狂精神病，躁狂性精神病等。行为异常也不少见，如睡眠中手脚乱动，有时还会出现梦游现象。在白天工作时，时常出现失神样发作，以至被怀疑为精神运动性癫痫发作，实质上是小睡发作。突发的猜疑、嫉妒等不合理的行为，常常被认为是精神病。

精神症状作为 OSAS 为一个伴随症状，往往随着疾病的改善也随之减轻。Mosko 等观察 22 例 OSAS 患者，在手术治疗后，抑郁、焦虑及易疲劳等症状明显好转。经 CPAP 治疗后，OSAS 患者的抑郁、焦虑、惊恐发作，疲劳等症状明显好转。

（七）高血压

OSAS 患者中高血压的发生率较高，报告为 25%～96%不等。而在高血压患者中，约有 30%合并 OSAS。因此，1986 年 Kaplan 在继发性高血压的病因中增加了 OSAS。OSAS 对血压的影响，常常具有以下特点：一般高血压的峰值往往在一天劳累后的下午或晚上。经过一夜的休息，第二天早晨一般比较低。而与 OSAS 有关的高血压则不然，由于整夜的缺氧、二氧化碳潴留以及睡眠结构的改变，其晨起血压反而比下午或晚上更高。且对降压药物的反应比较差。

（八）体征

患者大多为肥胖体型，颈部粗短，但也有发生于瘦长体型者。许多患者看上去比实际年龄要苍老一些。有的还表现为面色灰暗，口唇紫绀，精神萎靡或者下肢水肿。儿童患者可表现为表情呆板，反应迟钝，发育滞后。

耳鼻喉科检查往往可发现不同程度的上呼吸道解剖异常或狭窄。如鼻中隔偏曲、鼻腔占位、腺样体肥大、软腭低垂、肥厚、悬雍垂粗大、舌体肥大、舌根扁桃体增生以及小下颌、面部畸形等。

Guilleminaut 等报告 50 例阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的患者，其临床表现为打鼾者 100%；白天过度嗜睡 78%；睡眠时异常躯体翻动 100%；睡眠紊乱 23%；记忆力下降 78%；成人尿床 30%，晨起头痛 36%；个性改变如焦虑、抑郁等 48%；高血压 52%；阳痿 42%。Halperin 等报告阻塞性睡眠呼暂停的患者 90%以上有耳、鼻、喉异常，46%有肥胖颈短、23%有下颌畸形或慢性鼻炎；18%有鼻中隔歪曲。

五、诊断和鉴别诊断

（一）定性、定量诊断

PSG（Polysomnography）整夜 7 小时的监测结果是目前诊断 OSAS 公认的标准。PSG 是

在夜间睡眠时，连续、同步地记录患者的脑电、肌电、眼球运动、口鼻气流、鼾声、胸腹呼吸动度、动脉血氧饱和度、心电、腿动以及体位等多项指标，然后经过计算机自动或人工手动数据分析，得出患者夜间睡眠、呼吸以及其他状况的分析报告。如果7小时呼吸暂停次数等于或大于30次，或睡眠呼吸暂停次数+低通气次数达到或超过35次，即每小时呼吸暂停次数+低通气次数等于或大于5次（AHI≥5），即可以诊断为SAS。疾病的严重程度除了看暂停的次数外，还要看暂停持续的时间和血氧饱和度下降的程度。

（二）病因诊断

阻塞性睡眠呼吸暂停的病因诊断则主要是查找或判断呼吸道狭窄或阻塞的部位及原因。睡眠状态下的食道内压力测定，上气道的纤维内窥镜检查以及Muller's试验，CT或MRI的上气道影像学扫描，X线头颅侧位片分析等是判断阻塞部位的重要方法。但这些方法都具有各自的优势和缺陷，可根据情况选择应用或联合应用。

纯粹的中枢性睡眠呼吸暂停比较少见，其病因诊断主要是进行相关神经、肌肉、体液及内分泌方面的检查，确定或者排除可以引起睡眠呼吸障碍的的疾病。

（三）鉴别诊断

1.PMS（periodic movement during Sleep）　该病引起的白天嗜睡可能比SAS更加明显，在标准的多导睡眠图中（带有胫骨前肌电），胫前肌有周期性爆发活动，持续0.5~5秒，伴有15~60秒的间歇。

2.发作性睡病（narcolepsy）　是一种少见的睡眠障碍，其特征是昏睡与猝倒。昏睡瞬间发作，难以抑制，每日十数次至数百次。猝倒是指突发性全身肌肉松弛，随意运动能力丧失，但不伴有神志丧失，持续数分钟后恢复。睡眠瘫痪和入睡前幻觉也是发作性睡病的重要症状。

六、治疗及预后

（一）内科治疗

主要针对可以导致呼吸暂停的内科疾病，如肥胖、肢端肥大症、甲状腺功能低下等。另外，还应戒除酒精性饮料，注意睡眠姿势，勿服用安眠药物。

（二）外科手术治疗

包括悬雍垂腭咽成形术、扁桃体切除及腺样体刮除术、气管切开术、鼻腔手术、舌和舌根手术、上下颌骨前移术以及舌骨悬吊术等。

1.腭垂腭咽成形术（uvulopharyngopalatoplasty，UPPP）　1981年由Fujita倡导，通过切除软腭、腭垂、扁桃体、咽腭弓等处过多的黏膜，而保留局部的肌肉结构，使得口咽部的空间增大，阻力变小。适用于狭窄部位主要在口咽部，患有扁桃体肥大、软腭肥厚低垂、腭垂肥大过长以及咽侧索黏膜肥厚堆积的患者。腭垂腭咽成形术的手术的效果在未经选择的病例中，其成功率只有50%左右，而经过认真选择适应证，成功率可达70%左右。

2.扁桃体切除及腺样体刮除术（tonsillectomy & adenoidectomy）　儿童睡眠呼吸暂停综合征的主要病因是扁桃体肥大和腺样体肥大，因此，扁桃体切除及腺样体刮除术是治疗儿童OSAS的主要方法。而且有着很好的治疗效果。至于对扁桃体和腺样体是单独切除还是一起切除，这要看二者病变的具体情况。如果扁桃体和腺样体均肥大，则需同时切除。如果只有腺样体肥大，则可以保留扁桃体；如果只有扁桃体肥大，则仅做扁桃体切除即可。

3. 气管切开术（tracheotomy） 1969 年 Kuhlo 等首先用气管切开术治疗 OSAS，后来证明这是一种非常有效的手术方法，可以消除睡眠打鼾和呼吸暂停，改善患者的低氧血症和高碳酸血症，避免 OSAS 引起的并发症尤其是猝死的发生，延长患者的寿命。但由于该手术增加了护理的强度和难度，故不易为患者所接受，后来只在不得已的情况下才选择此法。

4. 鼻腔手术 鼻气道的阻塞是导致 OSAS 的重要原因之一，因此，如患者伴有引起鼻通气的疾病如鼻中隔偏曲、鼻甲肥大、鼻腔新生物等，应予以手术矫正。

5. 舌根及舌体手术 适用于巨舌、舌根淋巴组织增生或肥大者。可行舌根 V 形切除或舌根射频消融术等。

6. 上、下颌骨前移及舌骨悬吊术 适由于下颌后缩、小下颌等颌面部畸形及舌骨低垂患者。有良好的治疗效果，但由于手术难度和创伤较大，不易普及。

（三）无创通气治疗

包括持续正压通气（continuous positive airway pressure，CPAP）、双水平正压通气（Bi-level positive airway pressure，BiPAP）和自动正压通气（automatic positive airway pressure，A-PAP）。其中以 CPAP 最为常用，基本原理就是通过鼻面罩或者口鼻面罩在整个呼气及吸气的过程中，自始至终给上气道一定的正压，使其保持开放而不会塌陷，Sullivan 称之为气体夹板（Pneumatic splint）。从而避免了由于气道塌陷而导致的呼吸暂停和低通气。无创通气疗法只要患者能够耐受，而且压力合适，就能够获得非常满意的效果，可以消除鼾声、呼吸事件和由此带来的一系列症状。其优点是无创、立刻见效，安全可靠。缺点是携带和使用比较麻烦、有一定噪音，并会造成上气道黏膜不适，故有 25%～30%患者不能长期耐受。BiPAP 由于呼气时的压力较低、阻力较小，使用起来较为舒适，但价格昂贵。

（四）口腔矫治器

睡眠时置入口腔的器械装置，有不同的类型，但主要治疗原理是：①置入口腔后使下颌骨及舌体向前牵拉，增加舌后气道的宽度。②抬高软腭使其减少振动。③维持舌体位置防止舌根后坠。适用于轻、中度的 OSAS。

OSAS 的预后与患者的呼吸紊乱指数（AHI）及治疗是否得当有关。由作者将 264 例未经治疗的 OSAS 患者按照其呼吸紊乱指数划分为二组进行观察，第一组 AHI < 20，第二组 AHI > 20，到第 9 年，AHI < 20 组的累积存活率为 96%，AHI > 20 组的累积存活率仅为 63%。另有文章报告 SAS 患者 5 年存活率明显降低（死亡率 11%～13%），采用气管切开或 CPAP 治疗可降低死亡率。

临床病例讨论

病历摘要 患儿男，10 岁，因睡眠打鼾 7 个月，加重伴憋气，不能平卧睡眠 3 个月就诊。患者 7 个月前出现睡眠打鼾，张口呼吸，伴睡眠呓语、躁动、尿床。近 3 月来睡眠不能平卧，口唇紫绀，出冷汗，伴白天嗜睡，多食，不能坚持上学。1 月前在小儿科就诊，经心脏超声波检查发现右心肥大、肺动脉高压、三尖瓣返流，住院治疗 1 个月症状无明显改善。查体：身高 142cm，体重 55kg，颈粗短，口唇及面颊轻度紫绀。坐位休息短时间即能入睡，伴打鼾及憋气，紫绀、出冷汗。耳鼻喉科检查：舌体肥大，扁桃体右侧Ⅲ度，左侧Ⅱ度。超声心动图检查，右心扩大，三尖瓣中度返流（返流压差 61mmHg），肺动脉高

压中到重度（收缩压约71mmHg）。颅脑MRI成像未见异常。鼻咽侧位软组织X线片显示腺样体肥大，软腭、舌根肥厚。PSG监测，整夜发生睡眠呼吸暂停及低通气113次，均为阻塞性，AHI = 22.37，最长呼吸暂停时间197秒，最低血氧饱和度35%。觉醒69次。诊断：阻塞性呼吸暂停综合征（OSAS）。因患者不能耐受全麻手术，于局部麻醉下行气管切开术，术后呼吸困难缓解，夜间能安静睡眠，白天不再嗜睡，并恢复了上学。术后50天复查心脏超声波，三尖瓣返流差由术前的61mmHg降至30mmHg，肺动脉收缩压由术前的71mmHg下降至35mmHg。现仍在观察中。

讨论 这是1例由睡眠呼吸障碍导致心血管病变的典型病例，小儿科以心脏病收住院治疗1月余，患儿的主观症状及客观检查无任何改善。气管切开后未行任何其他治疗，50天后心脏超声检查显示肺动脉高压及三尖瓣返流已有显著改善，证明引起心脏病变的原发疾病就是OSAS。睡眠呼吸暂停导致了血氧饱和度的下降，低氧血症引起肺动脉高压，然后继发右心扩大和三尖瓣的反流。随着睡眠呼吸暂停的消失和低氧血症的改善，肺动脉收缩压下降，右心扩大和三尖瓣返流也随之改善。本病例说明OSAS的确可以导致其他系统的损害，因此，在其他学科疾病合并睡眠呼吸障碍的情况下，应充分注意他们之间可能存在的因果关系。

（范献良）

第三节 发作性睡病

发作性睡病（narcolepsy）1877年Westhal首先报告，并不罕见。国外报告在0.02%～0.06%，香港报告在0.01%～0.04%，国内其他单位尚无发病率方面的报告。男性较女性多见，发病年龄一般在6～50岁，80%以上在10～40岁之间。

1975年，在法国召开了第一次发作性睡病国际研讨会，会上对该病做了如下定义：是一种病因不清的综合征，其特点是伴有异常的睡眠倾向，包括白天过度嗜睡，夜间睡眠不安和病理性REM睡眠。REM睡眠异常包括睡眠起始于REM期，以及与REM期睡眠抑制过程相分离的猝倒和睡眠瘫痪。白天过度嗜睡、猝倒和少见的睡眠瘫痪、入睡前幻觉是该病的主要症状。

一、病因和发病机制

病因不清，Sandyk（1995）认为：松果体及其分泌褪黑素的功能失常可能与本病的发生有关。也有人认为可能与脑外伤，病毒感染，免疫功能紊乱，脑肿瘤，多发性硬化等疾病有关。正常REM睡眠的发生有赖于脑干缝际核5－羟色胺系统对其他递质系统的触发，而此种触发的节律失调可发生本病。30%有家族史，有报告（Yoss 1960）在1个家族的3代中有12例（7男5女）发病者。动物实验显示，当狗的双亲均为发作性睡病时，所有一窝小狗都受影响，而这些狗和无血缘关系或血缘关系较远的狗交配繁殖的小狗不受影响。传递的模式可能是常染色体隐性遗传。但同时发现，并不是所有种类的狗都显示出发作性睡病的遗传学传递，可能存在不同的病因。

Honda等报告，日本的发作性睡病患者100%表现出人类白细胞抗原HLA－DR2阳性。欧洲和美洲的学者也证实，大多数白种人发作性睡病患者为HLA－DR2，DQW1，DW2阳

性。但 Guilleminault 等认为：发作性睡病的传递是多因素的，而且环境因素也起着重要的作用。

二、临床表现

第一次出现症状多在青春期。白天发作性嗜睡，猝倒和睡眠瘫痪，以及入睡前幻觉是该病的四个主要症状。

（一）嗜睡和睡眠发作

最为常见的症状是白天过度嗜睡（excesive daytime sleepness，EDS）和难以抗拒的睡眠发作。温暖的环境，单调、静止的活动如冗长的会议、看电视、乘车乘船、阅读等以及饱餐后容易发作。但也可在工作、进餐、进行娱乐活动、行走、驾车或骑车时发作，病情重时任何场合都会发作。嗜睡突然发作，有一种不可抗拒的倦睡感，患者不能自制，1～2分钟即可进入梦乡。一次发作持续数分钟至数小时，醒后往往头脑清醒，精力充沛。每日发作一至数次，多者可达二百余次。

除了睡眠发作，有的患者诉说乏力困倦，整天处于低警觉状态，记忆力差，工作效率低下。

（二）猝倒

猝倒（cataplexy）是一种短暂的、完全可逆的运动抑制的发作，表现为突然发作的随意肌肌力丧失或降低。可出现于 50%～70%的患者。常由于大笑、发怒、情绪激动、紧张、疲劳或饱食而诱发。典型发作为颌部松弛，头向前垂落，双臂倒向一侧和双膝张开。肌力完全丧失可导致创伤甚至骨折。但发作程度并非都是如此严重，也可仅仅表现为一种短暂的、局部或者全身的一种无力感。患者可主诉视物模糊（睑肌受累）、语言中断（杓肌受累）、呼吸不规则（腹肌或膈肌受累）、膝部轻微弯曲或持物突然坠落（上下肢肌肉受累）。可伴有不自主运动，如头及眼睑震颤、面部痉挛，也可伴随出现心悸、苍白等自主神经症状。这些不典型的发作常常被医生忽视，应特别注意。

猝倒发作时伴有腱反射的抑制，但始终保持神志清醒。发作频率可隔数日或数月发作一次，也有每日发作 4～5 次者。一次发作可持续数秒至 30 分钟（Zancone　1973）。

猝倒与其他症状的关系，50%同时期出现，25%在嗜睡发作出现后 1～5 年，15%发生于嗜睡发作出现 10 年之后，猝倒先于发作性睡眠之前出现的情况极为罕见。

（三）睡眠瘫痪

仅见于少数病例。一般出现在似睡未睡，似醒未醒时，患者突然发现自己不能讲话、不能活动肢体，甚至不能睁眼和深呼吸。想喊喊不出声，想动动不了，持续数秒至数分钟后消失。第一次发作时患者常会感到极度焦虑、有濒临死亡的恐惧感，但在多次这样的体验后，患者就会逐渐知道此过程是短暂的和良性的。睡眠瘫痪发作时常常伴随幻觉出现。

（四）入睡前幻觉

在正常人偶尔也会出现睡前幻觉，一般比较短暂且内容单调。发作性睡病患者的幻觉为复杂而生动的梦样体验，发生于似睡未睡之际，既可发生于晚上，也可发生于白天嗜睡发作时。既可有幻视、幻听，也可有躯体的幻觉，内容常极其恐怖，如看到毒蛇、猛兽，或眼前出现形状、大小一致或变化的简单图形，动物或者人的形象，听到各种各样的声音或音乐，也可为判刑、责骂、威胁等声音。躯体幻觉表现为上肢或下肢位置的改变，

整个身体的飘浮感或移动感。同睡眠瘫痪一样，入睡前幻觉也不是每个患者都会发生。

三、诊断和鉴别诊断

一般认为，如果有典型的嗜睡发作病史和猝倒症状就可以诊断，也有人认为仅凭典型嗜睡发病史即可诊断。随着睡眠医学的不断发展，人们认识到：多种疾病可以引起白天嗜睡发作，如睡眠呼吸暂停综合征（SAS）、周期性腿动综合征（periodic limb movement syndrome，PLMS）等，应予以区别。

多次小睡潜伏期试验（multiple sleep latency test，MSLT）是一种评定嗜睡程度的试验。受试者在一个舒适、安静、光线暗淡的房间里，每隔两个小时让其小睡20分钟共5~6次，通常在10点、12点、14点、16点及18点进行，同时用PSG进行监测。记录从关灯到睡眠开始的时间（根据脑电图），REM期的有无以及出现的时间。一般认为正常人的睡眠潜伏期应在10分钟以上，如平均在8分钟以内属于病理性的；小睡中出现REM期且在睡眠起始15分钟之内（正常人在睡眠起始后90分钟左右出现），被认为是一次起始于REM期的睡眠。如果在MSLT中有两次以上起始于REM期的睡眠，而且整夜多导睡眠图又排除了可引起嗜睡的其他疾病，则可以确诊为发作性睡病。

多导睡眠图（PSG）检查可以将SAS与发作性睡病区别开来，SAS有典型的呼吸事件发生，少数发作性睡病患者也有睡眠呼吸暂停（Zancone 1973），与OSAS的鉴别应注意有无病理性REM睡眠。

带有胫前肌电图的PSG检查，可以诊断PLMS。其特征是胫骨前肌电有周期性爆发活动，持续0.5~5秒，伴有15~60秒的间歇。

不典型的嗜睡及猝倒与癫痫小发作很难区分，同一患者也可见有癫痫与发作性睡病，脑电图检查可能对诊断有帮助。

甲状腺功能低下和低血糖也可出现疲劳好睡。基础代谢率、甲状腺功能及血糖检查有助于鉴别。

四、治疗及预后

因为病因不清，所以治疗以对症为主。应向患者充分做好解释工作，让患者了解疾病的性质，认识此病只是一个良性过程，不会发展得更为严重。不要产生过度的思想负担和恐惧心理。应避免从事高危险性的工作，如高空作业和驾驶等。不要单独去危险场所和从事有危险的娱乐活动，如游泳、攀崖等。生活要有规律，避免情绪激动，避免过度劳累，避免过度暴食暴饮，戒除烟酒，保持规律、足够的睡眠。并向家属、单位的同事和领导、学校的老师和同学讲清情况，取得大家的理解和谅解，以免产生误解和误会。

药物治疗主要有两大类，一类是治疗白天嗜睡的苯丙胺类兴奋剂，通过突触前机制增加单胺能的传递而抑制REM睡眠。常用的药物有：右旋苯丙胺，每日50~60mg；甲基苯丙胺，每日20~25mg；哌醋甲酯，10~20mg，每日2~3次；匹莫林，10~30mg，每日2次。

另一类是治疗猝倒、睡眠瘫痪、入睡前幻觉的三环类抗抑郁药，可能通过阻滞去甲肾上腺素重吸收达到治疗作用。如普罗替林，每日2.5~20 mg；氯丙咪嗪，每日25~200 mg。

这些药物大多有较大的副作用，如苯丙胺可以成瘾、升高动脉血压和引发精神症状；单胺氧化酶抑制剂可引起低血压、水肿、阳痿及体重增加等。因此，应注意掌握剂量和服用时间。

发作性睡病可以影响患者的智力，有人认为发病年龄愈小，对智力的影响愈大。因此，一旦确诊应尽早治疗。

临床病例讨论

病历摘要　女，37岁，会计，因嗜睡1年余，加重2个月就诊。患者1年前出现嗜睡、睡眠时间延长。每天睡眠10～12小时仍觉睡眠不足，在静坐、看电视、阅读时经常不自主入睡，未行治疗。近2月来嗜睡症状加重，不仅在安静休息时，而且在活动时亦可发生不能自制的嗜睡。在工作时经常入睡，以至于不能完成日常工作；在吃饭时入睡，将饭碗掉到地上；走路、骑自行车时入睡，曾跌倒摔伤头部。患者睡眠时伴有打鼾，鼾声响亮但不均匀，经常伴有呼吸停顿。家族中无同样病患者，亦无睡眠瘫痪及入睡幻觉。体格检查：肥胖体形，双侧扁桃体Ⅱ度，软腭低垂，悬雍垂肥大，其他检查未见明显异常。PSG整夜睡眠监测，发生阻塞性睡眠暂停519次，平均每小时（AI）为67.4，呼吸暂停的时间累计172.94分，占睡眠总时间的40.64%，最低血氧饱和度为64%，Ⅲ＋Ⅳ深睡眠只占总睡眠时间的1.76%，微觉醒197次。诊断：阻塞性睡眠暂停综合征（OSAS）。局部麻醉下行双侧扁桃体摘除术及悬雍垂腭咽成型术（UPPP），术后嗜睡症状消除，睡眠时间缩短，每天只睡8个小时即可以保持全天精力充沛。回单位后将2个月来账目结算清楚，受到了单位的表彰。随访2年无复发。

讨论　此患者有典型的嗜睡症状，发作时不能自制，看似发作性睡病的表现，但此患者没有睡眠瘫痪及入睡前幻觉，虽有跌倒摔伤的病史，但系运动中入睡所然，并非典型的猝倒发作。而且该患者有明显的睡眠打鼾和呼吸暂停，PSG检查证明为严重的睡眠呼吸暂停综合征，经治疗后嗜睡症状消失进一步支持这一诊断。患者治疗前睡眠结构严重紊乱，以浅睡为主且伴有频繁的微觉醒，以及呼吸暂停时的低氧血症是导致白天时睡的主要原因。

（范献良）

第四节　发作性嗜睡强食综合征

发作性嗜睡强食综合征又称Kleine－Leine综合征（KLS），由于Kleine（1925）首先报告，Leine（1936）进一步描述而得此名。是一种罕见的综合征。多发生于10～20岁的青少年男性，偶可见于青春期女性和中年人。男女比例约为4:1。

一、病因和发病机制

病因不清，一般认为系间脑病变，特别是丘脑下部病变所致。

二、临床表现

以周期性、发作性嗜睡和食欲亢进为主要症状。嗜睡发作时可昏睡不醒，呼之能睁

眼，但不能说话，对周围事物漠不关心，易被激惹。期间常有食欲亢进，可唤醒进食，进食后又睡，饮食量大增，并伴有体重的迅速增加（可达每天 1~2kg），可伴有或不伴有精神症状，发作持续 1 天~2 周后恢复，间歇期无异常。但可反复发作，间隔 2~4 个月不等。部分患者可有内分泌改变，或植物神经功能紊乱等。

体格检查无阳性体征，脑电图可正常，也可表现为中度异常，基本节律变慢为 8~9 次/秒的 α 节律，双额区高幅 θ 波、单发 γ 波等。头颅的 CT、MRI 扫描及脑脊液检查均无异常。

三、诊断和鉴别诊断

根据典型的、周期性发作的嗜睡和食欲亢进不难诊断。应注意与发作性睡病（narcolapsy）相鉴别，发作性睡病亦有发作性嗜睡，但无食欲亢进。且伴有猝倒、睡眠瘫痪、入睡幻觉等症状，MSLT 显示有病理性 REM 睡眠。

四、治疗及愈后

由于病因不清，所以治疗以对症为主。发病有自限性倾向，多数病例随年龄的增长而自愈，故愈后较好。

（范献良）

参考文献

1. 游国雄，竺士秀，张可经，等．阻塞性睡眠障碍与神经衰弱．中国神经精神病杂志，1998，24:224
2. 彭斌，李舜伟，黄席珍，等．阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者事件相关电位研究．中华神经科杂志，1999，32:361
3. 吴逊．发作性睡病．中华神经精神科杂志，1958，4:214
4. 张志强，孟虹媛，李元培，等．Kleine-Leine 综合征 2 例报告．中风与神经疾病杂志，2001，18:123
5. 肖毅．嗜睡症的诊断和治疗．见：黄席珍主编．睡眠呼吸障碍疾患教程．2000.38~45
6. 王晔，王琳．发作性睡病研究进展．国外医学神经病学神经外科学分册，1998，25:177
7. 林发清．发作性睡病．国外医学神经病学神经外科学分册，1975，2:131
8. Ezpeleta D, Garcia-Pena A, Peraita-Adrados R. Epilepsy and sleep apnea syndrome. Rev Neurol, 1998, 26:389
9. Palomaki H, Partinen M, Erkinjuntti T, et al. Snoring, sleep apnea syndrome, and stroke. Neurology, 1992, 42:75
10. Partinen M, Palomaki H. Snoring and cerebral infarction. Lancet, 1985, 14:1325
11. Palomaki H. Snoring and the risk of ischemic brain infarction. Stroke, 1991, 22:1021
12. Schafer H, Koehler U, Hasper E, et al. Sleep apnea and cardiovascular risk. ZKardiol, 1995, 84:871
13. Sakakibara H, Hirata M, Matsushita K, et al. Diabetes mellitus and sleep apnea syndrome. Nippon Rinsho, 2000, 58:1707

第三十五章　与自身免疫疾病有关的血管炎

第一节　原发性中枢神经系统血管炎

原发性中枢神经系统血管炎（primary angiitis of the central nervous system，简称 PACNS）又称为中枢神经系统肉芽肿性血管炎（granulomatous angiitis of the central nervous system），或孤立性中枢神经系统血管炎（isolated angiitis of the central nervous system）。于 1959 年首次被描述为一独立疾病，这种血管炎没有全身其他部位的血管炎和炎性表现，血管炎只局限在中枢神经系统的血管。在脑血管造影、脑组织活检技术被用于临床之前，由于本病临床特征的缺乏及人们的忽视，PACNS 在死前的临床诊断与报道极少见。近年来，随着脑血管造影和立体定向脑组织活检技术的应用以及临床医生对 PACNS 认识的提高，PACNS 的报道逐渐增多，PACNS 并非少见。

一、病因及发病机制

原发性中枢神经系统血管炎的病因还不甚清楚。推测可能与病毒的感染有关，文献报道，在患有 PACNS 的患者中，发现了与乙型肝炎病毒、水痘 - 带状疱疹病毒、HIV 等有关的病毒感染的血清学检查证据，这些证据支持病毒可能参与了原发性中枢神经系统血管炎的发病。推测病原体在 PACNS 的发病中，可能通过 3 个不同的途径发生作用：①通过其直接的毒性影响或感染血管组织；②通过免疫机制；③通过上述两方面的综合作用。但 PACNS 的血管损害的确切机制仍不甚清楚，并没有直接证据支持免疫复合物的介导作用，推测可能是病原体直接影响血管组织，或更可能是病毒 - 血管细胞间的相互作用，使之自身结构发生改变，从而继发免疫破坏。临床观察免疫抑制治疗可改善 PACNS 患者的症状与病程，也支持 PACNS 的发病可能是一种免疫刺激机制。

二、病　　理

不同的 PACNS 患者的病理改变有很大程度的差异。脑部的病理改变最多见是多发性的梗塞灶或出血灶，偶而可见到大面积的梗塞灶或出血灶，很少见到脑疝（钩回或小脑扁桃体疝）的形成。脑与脊髓的血管包括较大的颅内血管、颈内动脉及椎动脉均可受累，但软脑膜上无名小血管最易受累，且动脉受累较明显，受累的血管出现节段性坏死或肉芽肿性血管炎，血管呈明显的炎症反应，主要累及血管的中层和外膜，常见有淋巴细胞、单核细胞、组织细胞及浆细胞的浸润，偶尔可见到巨细胞（Langhans 巨细胞）为主的浸润。很少见到动脉周围的炎性反应及纤维坏死。一般不出现多核巨细胞的浸润。

三、临床表现

PACNS可发生于任何年龄，平均发病年龄在40多岁（3～74岁），男女均可发病，男性略多。既往身体多健康。约60%的患者呈急性或亚急性起病，但有些患者可呈缓慢进展的智能衰退和局灶性神经损害的病程，在疾病的早期症状可自行缓解。最常见的症状是头痛，据文献报道其发生率约占58%。约80%的患者出现中枢神经系统损害的症状与体征，可表现为偏瘫、下肢轻截瘫、四肢瘫、偏身感觉障碍、偏盲、抽搐等局灶性脑部损害症状；也可表现为精神症状、人格变化、意识障碍、昏迷等多灶性、弥漫性损害的症状。约1/3的患者出现脑神经损害的症状，常见面神经和展神经损害，表现为周围性面瘫、眼球运动障碍等。少数患者可有脊髓损害的表现。一般无发热、体重减轻、关节痛等全身性症状，也无累及其他脏器的表现。

实验室检查：血、尿、便常规检查正常，ESR大多正常，少数可增快，无其他自身免疫性疾病的证据。80%的患者腰穿CSF检查有异常，CSF压力正常，无色透明，细胞数可增高或正常，以淋巴细胞增多为主，糖和氯化物含量正常，蛋白略增高。

约81%患者的脑电图检查有异常，多呈非特异性的弥漫性慢波。

影像学检查：不同的患者脑CT或MRI的表现差异很大。多数显示有大小不等的低密度缺血病灶或梗塞灶。可呈不对称性强化。脑血管造影有一定的诊断价值，71%以上的患者有典型的血管多灶性损害的表现，血管粗细不均，可呈节段性的狭窄或扩张、血管阻塞及血管排空延迟等，似“腊肠”样改变，提示脑部血管炎的存在。但不能明确是本病的血管炎，其他的脑部继发性血管炎也可有类似的表现。有些可因受累的血管太小，脑血管造影可正常。

脑组织活检：对脑部病灶的立体定向手术活检，活检组织的病理对PACNS的诊断有决定性意义。活检组织的病理可见软脑膜的小血管有节段性坏死或肉芽肿性血管炎。血管壁有明显的炎症表现，常有淋巴细胞、单核细胞、组织细胞及浆细胞的浸润。但为了提高其诊断的准确率，建议活检时取皮质和软脑膜。

四、诊断与鉴别诊断

由于PACNS缺乏特征性的临床表现，临床诊断PACNS比较困难。但对具有头痛、痴呆、精神状态改变、局灶性神经损害的症状与体征、脊髓病及脑神经病表现的患者，而又无法用其他的疾病来解释时，应高度怀疑PACNS的诊断。脑血管造影及结合立体定向脑组织活检对PACNS的确诊有决定性价值。在高度怀疑PACNS时，应与下列疾病鉴别。因其影响CNS的血管时，临床表现酷似于PACNS（表35-1）。

表 35-1　PACNS 需要鉴别的疾病

系统性血管炎	感染	肿瘤	药物	其他血管病
结节性多动脉炎	病毒性感染	Hodgkin 淋巴瘤	苯丙胺	moyamoya 病
过敏性血管炎	细菌性感染	白血病	海洛因	血小板减少性紫癜
颞动脉炎	真菌性感染	小细胞性肺癌	麻黄素	结节病
白塞氏病	立克次氏体感染	心房黏液瘤	别嘌呤	脑血管动脉粥样硬化
结缔组织病性血管炎		非 Hodgkin 淋巴瘤		镰刀样细胞性贫血
Wegener 肉芽肿病				
坏死性类肉瘤样肉芽肿				
变态反应性肉芽肿病				
淋巴瘤样肉芽肿病				

五、治疗与愈后

目前，对 PACNS 尚无特效疗法。类固醇激素和免疫抑制剂治疗可有效改善症状，控制病情发展。常用药物有泼的松、甲基强的松龙、环磷酰胺、氮介类等。可以静脉或口服给药。药物用量同其他自身免疫性疾病。还可结合应用抗生素、阿斯匹林等药物。文献报道，PACNS 若不治疗，其死亡率相当高，达 90%以上，若单独应用类固醇激素治疗，其死亡率较不治疗者降低了约 50%，如应用类固醇激素和免疫抑制剂联合治疗，其死亡率降低至 10%以下。因此，早期诊断与早期治疗对 PACNS 的预后非常重要。

（王淑贞）

第二节　神经白塞氏病

白塞氏病（Behcet's disease，BD），是 Behcet（1937）予以报道确认的疾病。为一种原因不明的以细小血管炎为病理基础，主要累及皮肤、黏膜的慢性进行性多发性多系统损害的疾病。当白塞氏病引起神经系统受累时，则称为神经白塞氏病（neuro－Behcet's disease，NBD）。

一、病因与发病机制

白塞氏病的病因和发病机制至今仍不十分清楚。神经白塞氏病作为白塞氏病的并发症之一，其病因和发病机制与白塞氏病类似。文献报道有以下几种学说：①感染学说，Behcet 等认为该病与病毒感染有关，许多学者发现 NBD 患者病前有发热史及扁桃体发炎史，并在患者的血清中找到病毒感染的证据。②免疫机制学说，早期可在患者的血清中找到抗口腔黏膜细胞抗体，Kansu 等发现患者 CSF 中淋巴细胞增多，补体 C_3、IgG 升高，Hamza 发现患者血清中 T_4/T_8 之比减少和 NK 细胞增多，同时 NK 的活力却下降，这可能与 IL－2 和 IFN－r 的缺乏有关。③遗传因素学说，该病具有地区性发病倾向，主要见于日本、中国、伊朗和地中海东部的一些国家，有学者认为可能与具有某种 HLA 抗原（特别是 HLA

－B51 和 HLA－DRW52）的人种有关。在其高发病区的人群中，HLA－DR1 和 HLA－DQW1 抗原明显减少。④其他，少数学者提出 BD 的发病与性激素的分泌和锌元素的缺乏有关。

二、病　理

NBD 的基本病变是颅内小血管损害。其主要的病理改变是颅内弥漫性中、小血管炎性改变，早期以小血管周围炎性细胞浸润为主，晚期则出现灶性坏死、神经胶质细胞增生、局部脱髓鞘及脑膜不同程度的增生和纤维化。脑实质（大脑脚、脑干、基底节、丘脑或小脑等）可有中、大、小不等的梗死性病灶。大体可见脑组织水肿和脑干萎缩等。

三、临床表现

NBD 的中枢神经系统（CNS）受累较周围神经系统为多，据统计 BD 的周围神经损害仅占 NBD 总数的 1%。CNS 各部位均可受累，且白质受累多于灰质。NBD 的临床表现依其受累部位的不同而异，一般无典型的临床形式。目前，根据其受累的部位分为以下几型：

1. 脑膜脑炎型　多呈急性或亚急性发病，主要表现为头痛、发热、颈项强直、恶心、呕吐、复视、意识障碍、人格改变、记忆力减退等，数天后可出现偏瘫、失语、构音和吞咽困难。

2. 脑干型　常表现为脑干病变综合征或称之为类多发性硬化综合征，可表现为典型的交叉性瘫痪、小脑性共济失调症状等。

3. 脊髓型　NBD 合并脊髓损害并不多见，文献报道可出现截瘫或四肢瘫、大小便功能障碍等脊髓损害的表现。

4. 周围神经型　此型较少见，可有单神经病和神经根损害。

5. 小脑病变型　常表现为小脑性共济失调。

6. 脑神经瘫痪型　以展神经、面神经受累为多见。

此外，还可表现为良性颅内高压型。近年有肌肉受累的报道，但极其罕见。

除以上神经系统受累的表现外，患者有反复发作和缓解的口腔溃疡、生殖器溃疡和眼色素层炎；皮肤可有丘疹脓疱、丘疹结节或其他结节；同时还可累及全身多个脏器。本病病程较长，病程中常有缓解和恶化，激素和免疫抑制剂可使病情改善，多次发作后常有神经损害的后遗症。

实验室检查：据报道有 80% 的患者 CSF 检查异常，CSF 的细胞数轻度增高，以淋巴细胞为主，总数常小于 $60\times10^6/L$，蛋白含量中度增高，多低于 1.00g/L，CSF 中 γ 球蛋白增多，CSF 细菌培养阴性。CSF 的变化常与临床表现不相平行，且每次发病的 CSF 变化差异较大。患者 CSF 和血清中若见到抗髓鞘因子（AMSF），常提示疾病处于活动期。活动期患者的血清和 CSF 中还可见 C_3、IgA、IgM、IgG 等免疫指标增高，且血清和 CSF 中 IL－6 水平较正常人为高，IL－6 持续增高常提示预后不佳，可作为临床一监测治疗的指标。

影像学检查：脑 CT 诊断 NBD 敏感性较差，仅少数患者于脑干、丘脑或大脑半球发现低密度病灶。MRI 的敏感性较高，急性期患者于 T_2 加权图象上可见高密度影，而于 T_1 加权图像上则为等密度或低密度影。多呈圆形、线型、新月型或不规则型，主要分布于脑干，特别是中脑的大脑脚和脑桥周围。此外，在丘脑、基底节、大脑半球、脊髓及小脑等

部位也可发现类似异常信号影。病情严重时，还可见到水肿带和占位效应。反复发作的慢性 NBD 患者，晚期可见到脑干萎缩。

脑血管造影：可显示大、中、小血管广泛狭窄和血栓形成，其中，以大脑前、大脑中动脉的狭窄为多见。

四、诊断与鉴别诊断

根据患者有脑膜炎和/或脑炎、脑干损害等神经症状，并伴有口腔、生殖器溃疡及眼病史，诊断本病并不困难。因此，对临床高度怀疑本病时，应反复详细询问病史，结合临床查体，给予血清免疫指标检查、脑 MRI、腰穿及脑血管造影等辅助检查，必要时进行皮肤黏膜的活检。因 NBD 可呈缓解与复发的病程，且同一患者在不同时期可有神经系统多部位受累。临床上应与多发性硬化（MS）、无菌性脑膜炎、假性球麻痹的其他病因相鉴别。

五、治疗及愈后

目前，对 NBD 仍没有根治的方法。肾上腺皮质类固醇激素和免疫抑制剂可使 NBD 的病情有所改善，起到一定的治疗缓解作用。在急性期或亚急性阶段，可给予地塞米松 10～20mg/d，静脉滴注，2 周为 1 疗程。以后改为泼尼松口服。疗效不佳者，可加用硫唑嘌呤、环磷酰胺等免疫抑制剂治疗。有文献报道苯丁酸氮介（chorambucil）10～20mg/d，静脉滴注，持续 1～2 月，有一定疗效，但应注意不良反应。此外，还可给予免疫球蛋白、血浆置换等治疗，但疗效不肯定。其他可给予对症治疗。

NBD 愈后不佳，死亡率高达 40%。不少患者常在发病后 1 年内死亡。从临床分型看，脊髓型和周围神经病变型愈后相对较好，脑膜脑炎型和脑干型愈后较差。早期诊断及早期治疗有可能改善 NBD 的愈后。

临床病例讨论

病历摘要 男性，40 岁。因间歇性发热 2 月余，加重并嗜睡 5 天入院。患者于 2 月前出现发热，体温达 38℃，后又出现头痛，精神不振，嗜睡。在外院行脑 CT 检查正常，腰穿查 CSF 异常（具体结果不详），按结核性脑膜炎、病毒性脑膜炎给予激素、抗病毒、抗结核及抗生素等治疗（具体用药不详），体温正常，上述症状有所好转出院。出院后仍有间歇性发热，头痛，入本院前半个月，患者出现言语不清，右侧肢体活动不灵，5 天前又出现嗜睡，能被唤醒进食，食后即睡，呼之不睁眼。患者发病以来，无明显抽搐，无恶心、呕吐，大小便正常。入院查体：体温 37.8℃，脉搏 72 次/min，血压 100/80mmHg。嗜睡状态，能被唤醒，但不睁眼，片刻既又入睡，伴打酣声。眼底正常，双瞳孔不等大，右 0.45cm > 左 0.15cm，右眼睑下垂，右眼瞳孔对光反射迟钝，余脑神经检查不合作。右侧上、下肢肌张力增高，自主运动障碍，右侧上、下肢腱反射活跃，肌力、感觉及共济运动检查不合作，颈部有抵抗感，双 Kernig 征（+），病理反射未引出。无自发语言。心肺（-），腹部正常，手部皮肤打针处有脓疮样疹，局部有硬结。入院后化验检查：血、尿、便常规及血生化、肝功、肾功正常。两次血 HIV 抗体及梅毒抗体检查（-），血细菌培养（-），病毒抗体系列（巨细胞、单疱、弓形体等）阴性，风湿系列及类风湿因子（-），

结核、钩端螺旋体检查阴性，C－反应蛋白（+），蛋白电泳检查示：α_1、α_2、β均增高。脑MRI显示：左侧基底节区及中脑等T_1长T_2异常信号。

入院后腰穿，CSF无色透明，压力180mmH$_2$O，WBC 40×10^6/L，中性粒细胞占14%，淋巴细胞占84%，单核2%，糖（+++++），氯化物120mmol/L，球蛋白定性（±），蛋白0.57g/L，色AA试验（－），寡克隆带（+）。

入院后10天复查腰穿，CSF压力80mmH$_2$O，WBC 20×10^6/L，淋巴细胞95%，单核细胞5%，糖（+++++），氯化物136mmol/L，球蛋白定性（±），蛋白0.66g/L，寡克隆带（+），墨汁染色（－）。

入院后1月复查腰穿，CSF压力100mmH$_2$O，WBC18×10^6/L，RBC165×10^6/L，小淋巴细胞占97%，单核3%，糖（+++++），氯化物144mmol/L，球蛋白定性（－），蛋白0.50g/L，寡克隆带（+），未见隐球菌。IgG40ng/L，IgA < 11mg/L，IgM < 7mg/L

入院后2月复查腰穿，CSF压力200mmH$_2$O，WBC 15×10^6/L，淋巴细胞97%，单核细胞2%，糖（+++++），氯化物126mmol/L，球蛋白定性（－），蛋白0.40g/L，寡克隆带（+），未查见隐球菌。IgG、IgA、IgM正常。

入院后1个半月复查脑MRI示上述病灶范围缩小，MRA未见异常。

诊治过程 入院后给予20%甘露醇125ml静脉速滴，每12小时1次，并给予无环鸟苷、地塞米松、抗生素及促神经代谢药物治疗，并进行各种病因的筛选检查，排除了病毒、细菌、真菌、神经梅毒、钩体病及HIV感染，并排除了免疫系统疾病所致的神经系统损害，根据入院后的两次腰穿检查结果，疑诊结核性脑膜炎可能性大，加用抗结核药物治疗，治疗1月后，患者体温正常，头痛症状消失，精神状态好转，右侧肢体肌力恢复正常，手部脓疱疹好转。复查CSF较前有明显好转，随给予地塞米松、甘露醇逐渐减量至停用。患者在入院后第40天，出现口腔、阴囊溃疡，皮科会诊仅给予外用药治疗，1周后溃疡好转愈合。患者在入院后第50天病情又复发加重，出现右眼睑下垂，右侧肢体无力，行走困难，复查CSF较前又有所加重，又给予20%甘露醇125ml，静脉速滴，每12小时1次，地塞米松10mg/d，治疗半月后上述症状又好转。在治疗期间一直用抗结核药物，且抗痨药物未减量，但患者手部打针处又出现脓疱样疹，再经仔细询问病史，获知患者多年前曾患有眼睛的虹膜睫状体炎，且有反复发作的口腔、会阴部溃疡史多年，每次静脉注射针眼处均出现脓胞样反应。在此之前，患者及其家属一直否认有口腔、会阴部溃疡史及眼部疾病。因此，根据病史及神经系统受累的表现，结合CSF检查及脑MRI所见，修正诊断为神经白塞氏病。停用抗结核药物，给予甲基强的松龙500mg/d×7天，丙种球蛋白15g/d×3天，静脉滴注，后改服泼尼松40mg/d口服，住院3月余病情缓解出院。

讨论 本病例有典型的反复发作口腔、会阴部溃疡史，有眼部的虹膜睫状体炎病史，皮肤有反复的丘疹脓疱、丘疹结节，且伴有反复的神经系统损害（脑膜炎、脑炎及脑干损害）的症状与体征，结合脑脊液检查及MRI所见，临床诊断为神经白塞氏病应不太困难。但此患者却多次误诊，考虑其主要原因在于：其一，病史询问不详细，此患者入院后一直嗜睡，病史询问不合作，患者的家属曾多次否认患者有反复发作的口腔、会阴部溃疡史及眼部的虹膜睫状体炎病史，可能是对患者的病史有所忽略，但患者皮肤有反复的丘疹脓疱、丘疹结节，此次住院期间又出现口腔、阴囊的溃疡，应高度怀疑本病，反复询问病史。其二，可能与白塞氏病的神经系统损害的表现缺乏特异性有关，CSF检查及MRI也缺

乏特征性，若临床医生忽略了 NBD，就容易与各种脑膜脑炎相混淆，此患者曾在多家医院误诊为结核性脑膜炎、病毒性脑膜炎及多发性硬化等。再者，给予抗结核药物及激素治疗，临床症状有好转，也使之混淆了诊断，实际上，是激素治疗有效，而停用激素后，患者的病情又有反复，而不是抗结核治疗的结果。神经白塞氏病应早期诊断及早期治疗，激素治疗有明显疗效，此患者对激素比较敏感，疗效较佳，若激素疗效不佳，可加用免疫抑制剂治疗。

（王淑贞）

第三节 神经系统结节病

结节病（sarcoidosis），又称肉样瘤病，是一种原因未明的慢性肉芽肿病，可侵犯全身多个器官，以肺和淋巴结发病率最高。约5%的结节病患者侵犯神经系统，出现神经系统损害的表现。称为神经系统结节病（neurosarcoidosis）。

一、病 理

结节病性肉芽肿最易侵犯基底部软脑膜，使其增厚，失去透明性，呈褐色，上有小的斑块。镜检：脑膜血管周围可见均匀分布的多发性非干酪性肉芽肿或肉芽肿性血管炎，炎症可累及脑膜动脉、静脉、基底动脉及其分支的外膜，较少侵犯血管中层。内膜完整。脑实质的损害多位于幕上，呈占位性病变，病灶可以是单个或多个，与周围组织的界限不清，少数可有包膜。侵犯脊髓时，脊髓外观可正常、萎缩或类似髓内肿瘤，镜检：硬脊膜、蛛网膜、软脊膜、灰质及白质均可有肉芽肿浸润，常伴有侧索和后索脱髓鞘改变。周围神经损害时主要在神经外膜与神经周围间隙的小血管有较小的多发性肉芽肿，可伴有轴突变性和脱髓鞘改变。累及肌肉时，可见肌内膜和肌束膜有肉芽肿浸润，疾病早期肌纤维可不受侵犯，以后可发生广泛性肌纤维间隙浸润，肌纤维变性被结缔组织代替。神经系统结节病的组织学改变与其他器官受侵犯时一样，系非干酪性类上皮肉芽肿，主要由类上皮样细胞组成，并伴有多核巨细胞和少量淋巴细胞，巨细胞内偶见星状体或舒曼氏（schaumann）小体等包涵体。无干酪坏死，抗酸染色阴性，镀银染色可见结节内及周围有较丰富的网状纤维。

二、临床表现

多呈缓慢起病，神经系统损害症状的轻重与结节性肉芽肿是否活动、病变部位和范围有关。

（一）脑部损害

神经系统结节病主要累及脑膜、脑膜旁、脑实质、下丘脑及垂体等。脑膜损害者，以慢性脑膜炎表现为主，患者表现有头痛、呕吐、颈项强直或伴癫痫发作，颅底蛛网膜受累者，可有多数脑神经损害，脑膜受累者常伴有下丘脑、垂体的损害，可有尿崩症、自主神经功能紊乱及血泌乳素水平异常等表现。脑实质的损害也比较常见，以脑室周围及室管膜受累为主，表现为单个或多个结节性肉芽肿，患者常有头痛、呕吐、视乳头水肿、偏瘫、偏盲、失语．多发性肉芽肿损害可引起痴呆，室管膜受累常出现脑积水。以颅内肿瘤的形

式发病者较少，可表现类似于脑膜瘤和胶质瘤。也可有脑干、小脑的损害。神经系统结节病患者出现中风样表现十分罕见，少数报道有TIA发作、完全性缺血性中风及血管炎性颅内出血的表现。许多尸解后发现本病患者存在脑血管的肉芽肿性血管炎，临床却没有中风的表现，相反地表现为缓慢进行性的弥漫性脑病，如头痛、意识障碍、癫痫、痴呆等。

（二）脊髓损害

较少见，神经系统结节病的脊髓损害多呈亚急性或慢性病变，以局部肉芽肿侵润及局部占位表现为多见，临床表现为腰痛、腿痛、无力、感觉减退或缺失、截瘫、大小便障碍等。脊髓MRI对脊髓损害的诊断具有较高价值。

（三）周围神经损害

在神经系统结节病患者中，脊神经受累最常见，高达6%～18%，可在无全身结节病表现的情况下出现。临床呈急性、亚急性或反复发作性。可表现为单神经炎、多发性神经根病变（polyradiculopathy）、Guillain－Barre综合征、对称性多发性神经病（symmetric polyneuropathy）等。脑神经损害以面神经受损多见，可表现为周围性面瘫、听力障碍、视力障碍及眼球运动障碍等。

（四）肌肉系统损害

有报道本病肌肉损害的特征是肉芽肿性多发性肌炎的征象。临床可无症状，或表现为肌肉无力、肌萎缩、肌痛、肌肉结节存在，以躯干肌、肢体近端肌肉损害为主，肌电图检查有助于发现肌肉损害的亚临床证据。

神经系统结节病可以反复发作，据统计约1/3的患者病程中可有反复，非复发性神经系统结节病约占68%。

除以上神经系统损害的表现外，还可有皮肤、淋巴结、肺及其他脏器受累的表现，可表现有皮肤结节样红斑隆起、淋巴结肿大、咳嗽、咳痰及咳血等。

腰穿CSF检查常显示异常，白细胞数可有（数十至数百）$\times 10^6$/L的增多，以淋巴细胞为主，蛋白含量增高，约20%患者有CSF糖含量降低。CSF中IgG指数有时可增高，可以有或无寡克隆带。多数CSF中血管紧张素I转换酶（serum angiotensin inconverting enzyme, SACE）增高。

肌电图可发现周围神经损害的改变，大多数显示有轻至中度的感觉、运动传导速度降低，混合肌肉动作电位和感觉神经动作电位的波幅可正常或轻至中度降低。

影像学检查：脑CT常表现有病变区密度的轻度增高，经造影剂强化后，病变呈均一强化，周围可出现水肿带。MRI对神经系统结节病的诊断具有较高敏感性，可显示脑室周围白质有T2加权的高信号变化，T1加权像呈多种信号混杂。有脑膜病变时，强化扫描可发现脑膜强化。

放射性核素^{67}镓扫描对结节病诊断价值较高，可早期发现肺部病灶，有学者认为^{67}镓扫描与血清血管紧张素I转换酶两者的结合对结节病的诊断准确率为80%～90%。

血清血管紧张素I转换酶增高明显，对神经系统结节病的诊断、判断其活动性均有较高的价值，但它并不是本病所特有的，其他疾病如多发性硬化、Guillain－Barre综合征、白塞氏病、神经系统变性病等也可增高，但不如神经系统结节病明显。

脑血管造影大多正常，仅偶而有血管炎的表现。

脑膜和脑组织或周围神经的活检可明确诊断。

三、诊断与鉴别诊断

神经系统结节病若在全身结节病的基础上出现，一般诊断不难。若为结节病的惟一表现或结节病性肉芽肿首先侵犯神经系统时，常引起误诊。如出现有原因不明的中枢神经、周围神经与肌肉系统损害以及内分泌功能障碍等症状时，又无其他原因可以解释，特别是年轻成人患者，临床应高度怀疑有神经系统结节病的可能，如有皮肤、淋巴结、肺的结节病史，更应考虑此病的可能。应进行腰穿检查 CSF、MRI、CT、^{67}镓扫描及血清血管紧张素Ⅰ转换酶的测定。脑膜和脑组织以及周围神经的活检病理是诊断本病的重要依据。应与其他慢性无菌性脑膜炎、多发性硬化、颅内占位性病变、脑寄生虫病及脑囊虫病相鉴别。

四、治疗及预后

绝大多数神经系统结节病患者可经较长时间的肾上腺皮质激素治疗而获缓解。Gripshover 等（1997）提出平均泼尼松治疗的疗程达 60 个月。对中枢神经系统病损呈慢性进行性加重或反复发作者，可加用环磷酰胺类药物或全脑低剂量放射治疗。病情的反复和复发常见于脑积水患者、或泼尼松剂量过小及疗程过短的患者。目前推荐环孢菌素（ciclosporin）4～6mg/（kg.d）与泼尼松合用，泼尼松的剂量减为原剂量的 30%～50%，可获良好控制，且减少了激素的副作用。

神经系统结节病的患者常因反复复发，多呈缓慢进展性加重，预后较差。如果出现脑部占位性表现、脑积水及伴有癫痫的颅内病变，预后差。因此，早期诊断及早期治疗可使病情得以明显缓解，在疾病的缓解期应给予小剂量激素维持，有可能改善预后。

（王淑贞）

第四节　小柳－原田综合征

小柳—原田综合征又称葡萄膜大脑炎（uveomeningo－encephalitis）综合征，也称色素膜脑膜脑炎或眼—脑—耳—皮综合征。Vogt（1906）和小柳（1941）先后报道一种伴有视网膜脱离的双眼渗出性色素膜炎，发病前有脑膜刺激症状，根据临床观察，两者有相似之处，故称为 Vogt－小柳－原田（Vogt－Koyanagi－Harada）综合征。

一、病因和发病机制

病因目前尚无定论，文献报道有内分泌学说、病毒学说和免疫学说等三种学说。内分泌学说主张者认为病变范围包括脑下垂体、卵巢、甲状腺及肾上腺等。病毒学说认为某种病毒作为诱因而触发易感机体，Takabashi 曾将原田病患者的玻璃体抽出注入兔脑池中，诱发视神经炎、葡萄膜炎。另有学者推测葡萄膜色素细胞变形是由“亲色素细胞病毒”引起的。日本学者滨田、田上通过观察患者的末梢血中淋巴细胞的动态发现淋巴细胞增高，白细胞核形左移及色素细胞与淋巴细胞的关系。Yokoyama 等发现葡萄膜大脑炎患者的血清中 IgD 水平增高，推测与免疫反应有关。此外，近年来证实色素细胞既是抗原又是靶细胞，本病可能与色素细胞抗原有关。

二、病　　理

小柳－原田综合征的病理改变特征是弥漫性的中、小血管炎性改变为主，引起一系列的脑膜、脑实质及脑脊神经根的损害，而血管损害又以弥漫性小血管损害为主。可见软脑膜、蛛网膜、脑实质、脑神经及蛛网膜下腔小血管周围有单核细胞浸润，还可见到局部脑组织水肿、缺血性改变及胶质细胞增生等。

三、临 床 表 现

本病好发于青壮年，男性稍多。发病率与性别无明显关系，但黄种人多见，全病程常持续数月至1年后可自然缓解，但少数患者容易反复再发，病程可达数年或数十年之久。本病有眼葡萄膜炎、视网膜出血和剥离、白癜风、秃头、白毛症（头发、眉毛、睫毛变灰白）和神经系统损害。可先后出现。临床一般分为三期：

（一）前驱期

又称脑炎与脑膜炎期。常突然发病，多数有感冒症状、全身不适、发热、头痛、头晕，常伴有脑膜刺激征、嗜睡、耳鸣、听力障碍及意识障碍，偶可见偏瘫、失语、脑神经瘫痪。约有50%的患者出现耳鸣和听力减退，常为一过性，少数可有严重耳聋。Vogt—小柳综合征，大约50%患者在起病期有脑膜刺激征，而原田综合征患者约有90%有脑膜刺激征症状。此期常持续数月后逐渐缓解。

（二）眼病期

一般在前驱症状5～6日后出现眼病，双眼可同时或先后出现弥漫性渗出性葡萄膜炎，视力高度减退。Vogt—小柳综合征患者虹膜睫状体炎明显，角膜后壁有大小不等的KP和虹膜结节，易引起虹膜后黏连，屈光间质浑浊。原田综合征患者视乳头充血水肿、黄斑部水肿更明显，后极视网膜斑状水肿发灰，常引起视网膜剥离。

（三）恢复期

一般6个月至1年，眼部炎症逐渐消退，视网膜剥离复位，眼底有广泛脱色素和色素斑片增生，形成“晚霞”样眼底。严重者在发病1～2周陆续出现各种并发症，如继发性青光眼、白内障、视神经炎、耳聋及前庭性平衡障碍，严重者可失明，少数可表现柯萨柯夫（Korsakoff）综合征。数月后可出现如秃发、发灰变和皮肤白斑等皮肤症状。

腰穿CSF检查：CSF的细胞数可增高，以淋巴细胞增多为主，蛋白含量可轻度增高，糖和氯化物一般无异常。

脑电图可显示脑实质受累的改变，可呈弥漫性异常。

影像学检查：脑CT检查可无异常，脑MRI可有异常发现，但无特异性。

四、诊断与鉴别诊断

根据本综合征的临床表现如发热、头痛、呕吐、颈项强直，以后渐出现眼部症状、耳鸣、听力减退、发眉变白、白癜风、斑秃等一系列典型症状，结合腰穿CSF检查、EEG及MRI检查，诊断一般不困难。但在早期时，应与各种原因的头痛和中枢神经系统感染相鉴别。

五、治疗与预后

早期用足量的皮质类固醇治疗有明显疗效。常用地塞米松 10～20mg/d 静脉滴注，7～14 天，或甲基强的松龙 500～1 000mg/d 静脉滴注，3～5 天，以后改为泼尼松 40～60mg/d 口服，应逐渐减量，维持量要服用数月，停药前应注射 ACTH 以免复发。若激素疗效欠佳，可加用免疫抑制剂如环磷酰胺等治疗，有助于眼部症状和脑膜炎的好转。应注意激素的副作用。

有明显颅内压增高者，应用 20% 甘露醇脱水，以降低颅内压。此外，可给予如维生素 C、胎盘球蛋白等，以增强机体抵抗力。近年来，应用大剂量免疫球蛋白 0.4g/（kg·d），连用 3～5 天，以及血浆置换疗法治疗急性期患者，疗效颇佳。眼部治疗，应充分用 1% 阿托品扩瞳，并维持瞳孔扩大至炎症消失，这是保持视力的关键所在。局部还可湿热敷，加强血液循环，提高局部抵抗力，同时可加快眼部毒素排出，促进炎症消失。

（王淑贞）

临床病例讨论

病历摘要　男性，30 岁。患者于 3 年前突然出现双眼视物模糊、眼痛，在当地医院诊断为虹膜睫状体炎，给予强的松治疗好转。2 年后出现发热、头痛、呕吐、耳鸣及听力减退，体温多在 38℃ 左右，此症状持续半年，在外院行腰穿 CSF 检查：压力为 180mmH_2O，白细胞数为 262×10^6/L，中性占 50%，淋巴细胞占 68%，蛋白含量 1.80g/L，糖（＋＋＋＋＋），氯化物 136mmol/L。脑 CT 未见异常，按结核性脑膜炎治疗 2 月余无效。此后患者症状波动，双眼视神经萎缩，按“多发性硬化”给予地塞米松静脉滴注，症状明显好转，患者住院期间，医生曾三次企图停用激素治疗，但每次均引起症状加重。半个月前又突然出现左侧偏瘫、嗜睡来我院就诊。眼科会诊：陈旧性虹膜睫状体炎（双），原发性视神经萎缩（双）。双眼视力下降，V_{OD}0.16，＋1.50DS＝0.4；V_{OS}0.12，＋3.00DS＝0.15，双眼睫状肌充血（＋），角膜内皮细小粉末状 KP（＋），房闪（＋）、呈灰白色，虹膜文理粗乱，瞳孔圆，光反应存在，晶体透明，眼压：ToD3.14kPa，ToS2.92kPa。荧光造影显示：双眼视盘表面荧光渗漏，双眼弥漫性葡萄膜炎。入院查体：体温 38℃，脉搏 76 次/分，血压 16/10.6kPa（120/80mmHg），神志清，精神不振，头发花白与患者年龄不相称，颈部强硬，双克氏征（＋），左侧肢体中枢性偏瘫，双侧病理反射（＋）。双眼视力下降，双耳听力减退，左臀部见 2 个 2cm×2cm 的皮肤白斑，余神经系统检查阴性。入院后腰穿检查：CSF 无色透明，压力 250mmH_2O，白细胞 10×10^6/L，淋巴细胞占 68%，蛋白含量 0.69g/L，糖（＋＋＋＋＋），氯化物 136mmol/L。脑电图示轻度弥漫性异常。脑超声波中线无移位，右侧颈动脉造影无异常发现。

治疗经过　入院后诊断为 Vogt－小柳－原田综合征，即给予地塞米松 10mg/d，静脉滴注×15 天，后改为泼尼松 40mg/d 口服，并给予抗病毒、维生素 C 和 B 族维生素、能量合剂、α－干扰素及对症和支持治疗。1 月后病情明显好转。头痛、呕吐、耳鸣、发热及嗜睡消失，左侧肢体肌力明显好转，听力恢复，脑膜刺激征和病理反射均（－），双眼视力也有恢复。眼部检查：V_{OD}0.5，＋1.50DS＝0.65；V_{OS}0.20，＋2.00DS＝0.35，角膜内皮细小粉末状 KP 较前减少，房闪（－），眼底视盘边界较前清楚，后极部网膜水肿明显减

轻，黄斑中心凹反光弥散可见，细小游离色素可见。复查荧光造影显示：双眼后极部广泛椒盐状荧光表现，晚期渐消失，未见视盘表面荧光渗漏。复查腰穿查 CSF 示：细胞数 6×10^6/L，蛋白含量 0.45g/L，糖（+++++），氯化物 136mmol/L。出院后继续服用泼尼松 40mg/d，并逐渐减量至维持量，激素总疗程 3 个月，随访 1 年未见复发。

讨论　此患者是一典型的 Vogt－小柳－原田综合征，主要累及了眼脉络膜、虹膜睫状体、毛发、皮肤、脑膜及脑实质等部位，但在早期主要表现为脑膜脑炎的症状与体征，很容易误诊为病毒性脑膜炎、结核性脑膜炎等。此患者曾误诊为结核性脑膜炎、多发性硬化。因此，在脑膜脑炎期，应进行血清学和 CSF 的病原学检查，以明确脑膜炎的病因，避免盲目治疗。对于脑膜炎或脑炎患者，如出现眼部症状、听力改变及皮肤毛发改变，且与其年龄不相称时，应高度怀疑 Vogt－小柳－原田综合征。本病对激素治疗有效，但治疗中应注意用足量激素，且疗程要长，逐渐减量，以免复发。

（王淑贞　迟兆富）

第五节　干燥综合征的神经系统损害

干燥综合征（Sjögren's syndrome，SS）是以外分泌腺损害为主的一种慢性炎性自身免疫性疾病。1892 年 Micklicz 首先报告本病，1933 年 Sjögren 进行了较详细的研究，故又称 Micklicz－Sjögren 综合征。本病因泪腺和腮腺损害并有炎性细胞浸润，主要表现为口干、眼干，并可出现全身多系统和多器官损害的表现，可与其他结缔组织病如类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、皮肌炎、硬皮病等重叠。SS 常合并神经系统的多种损害，甚至以神经系统损害为主要临床表现，如周围神经病、肌病等。

一、病因及发病机制

SS 的病因及发病机制至今尚未明确。现已公认 SS 是一种以外分泌腺为主要靶器官的自身免疫性疾病。其发病机制有 3 种可能：①遗传或先天性免疫系统异常，表现为 B 细胞自发活动过度，可能与 T_H 细胞功能过强或 T_S 细胞功能低下有关；②获得性抗原（如病毒感染）改变了自身抗原，引起自身抗体产生；③外源性抗原与特异遗传易感性相互作用，导致 B 细胞反应性过强及靶器官淋巴细胞浸润，免疫复合物也可能参与了病变的发生。据文献报道，SS 合并神经系统损害可能与血管炎有关，认为由于血管炎引起的缺血是导致神经损害的主要原因，在合并周围神经损害的 SS 中，周围神经活检或尸检已证实有急性或慢性血管炎或/和血管周围炎，有髓纤维消失，神经外膜的小动脉有血管炎性改变，血管壁破坏、管腔明显狭窄或闭塞。有学者发现 SS 合并中枢神经系统损害的患者多合并周围血管炎，其脑部尸检也证实有广泛性血管炎。另外，一些学者认为 SS 合并神经系统损害可能与炎性细胞浸润有关，脑实质或周围神经鞘膜中的慢性炎性细胞浸润，可能是造成神经损害的病因。还有人认为可能存在抗神经自身抗体，与 SS 的中枢神经系统损害有关，并认为由免疫异常所激发的脑血管痉挛也可能是造成中枢神经系统损害的一过性单一或多灶性症状的原因。

二、病　理

周围神经的损害以不同程度的髓鞘脱失为主，可合并轻度的轴突变性，神经外膜的小血管有炎性改变，血管壁破坏、管腔明显狭窄或闭塞。电镜观察雪旺细胞内含有髓鞘的分解代谢产物，轴突消失。肌肉的损害可见肌肉组织呈炎性改变，肌肉有不同程度的萎缩、坏死及血管周围炎性细胞浸润，可伴有明显的微血管炎，肌内衣血管内皮细胞肿胀变性、基底膜增厚、内皮细胞可突入管腔，造成管腔狭窄或闭塞。脑部损害可见有弥漫性坏死性血管炎及脑膜脑炎的改变。

三、临床表现

（一）中枢神经系统损害

文献报道SS合并中枢神经系统损害约占20%。可呈局灶性、多灶性或弥漫性的脑或/和脊髓损害，神经症状大多出现在SS之后，但少数可先于SS出现。根据其损害的部位不同，临床表现各异，可表现为偏瘫、失语、偏身性感觉障碍、偏盲、局灶性癫痫及脑干和小脑损害的症状；也可表现为意识障碍、精神异常、脑膜刺激征和脑脊液成分异常等脑膜脑炎的征象，以精神障碍、帕金森综合征、癫痫等表现多见。

（二）脊髓损害症状

相对较少，可表现为慢性进行性脊髓病或急性横贯性脊髓炎的症状与体征，罕见脊髓蛛网膜下腔出血。脊髓造影大多无异常。

（三）周围神经损害

SS并发周围神经损害较为多见，其发生率达30%。可表现为脑神经损害的症状，以三叉神经损害较多见，表现为一侧或双侧的面部麻木和感觉减退，可伴有角膜反射减弱、角膜溃疡、舌痛及口腔溃疡等。此外，也可出现周围性面瘫、动眼神经瘫痪、嗅觉消失及瞳孔不等大等表现。脑神经损害也可呈多发性和反复发作性。脊神经损害可表现为多发性周围神经病、多发性单神经炎，以感觉性周围神经病多见，表现为四肢对称性手套袜样感觉减退，伴有麻木针刺感，下肢症状较上肢出现早而重；或受损神经分布区的麻木和感觉异常，可伴有运动异常。肌电图呈失神经性改变，运动和感觉神经传导速度减慢。

（四）肌肉损害症状

肌肉症状可出现在SS的前后，主要表现为四肢轻重不等的近端肌肉无力、肌力减弱，可伴有发音和吞咽困难。肌电图呈肌源性损害。

（五）其他

有报道SS可合并自主神经的损害，表现为瞳孔改变、无汗及尿便障碍等。还有的合并肾小管酸中毒，表现为低钾性周期性麻痹。

除以上表现，SS的患者常有眼干燥、口干、皮肤干燥的表现。本病也可重叠其他结缔组织病如类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、皮肌炎、硬皮病等，也可伴有雷诺现象（Raynaud' s phenomenon）。

一般实验室检查同其他胶原性疾病所见。血清学检查：90%SS患者多克隆IgG明显升高，85%CIC（+），70%ANAs（+），56%CRP（+），52%RP（+）。补体一般正常。抗涎腺小管抗体及SS-A、SS-B、SS-C抗体均升高，以SS-A抗体升高显著。

CSF的细胞数可增高，以单核细胞和浆细胞增高为主，蛋白含量增高，IgG含量相对增高，CSF蛋白电泳出现寡克隆带的机会较高。脑电图可呈局灶性或弥漫性慢波或尖波活动。脑CT或MRI可见有局限性密度减低区。脑血管造影有时可见脑血管局限性狭窄的改变。

四、诊断与鉴别诊断

根据患者病史中有眼干燥、口干、皮肤干燥的表现，周围血中SS-A和SS-B自身抗体阳性，并出现神经系统损害的症状，若伴有其他结缔组织病的表现如类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮（SLE）等，应高度怀疑SS合并神经系统损害。应进一步进行腰穿CSF检查、肌电图及脑CT或MRI检查，必要时行肌肉和周围神经的活检。应与多发性硬化、各种类型的脑膜脑炎、肌肉疾病及周围神经疾病相鉴别。

五、治疗与预后

目前对SS尚无特效的治疗方法。但肾上腺皮质激素和免疫抑制剂治疗对SS有一定疗效。可给予地塞米松10~20mg/d静脉滴注，或泼尼松40~60mg/d口服，视病情轻重来决定用药时间。若激素疗效不佳，可加用环磷酰胺等免疫抑制剂治疗。SS患者的预后取决于其合并的自身免疫性疾病及其所产生的并发症，随着SS病程的延长，其神经及肌肉的损害程度加重，因此，早期诊断及早期治疗对SS合并神经系统损害的患者非常必要。

临床病例讨论

病历摘要 女性，46岁，于15年前出现左面部肌肉跳动，在某院手术治疗明确为"颅底蛛网膜黏连"。以后渐出现口干，双眼发干，无泪伴眼痛，口腔唾液分泌少，双膝关节疼痛，同时出现双面部麻木，蚁行感，面部肌肉跳，四肢末端发凉、疼痛，遇冷时四肢末端发白。近3个月又出现心慌、行走不稳，头重脚轻感。入院查体：体温36.5℃，脉搏90次/min，血压110/70mmHg，面肌痉挛（双），三叉神经2、3支分布区痛觉减退，闭目难立征（+），直线行走不能，四肢末端有雷诺现象，四肢远端呈对称性末梢型感觉减退。肢体用力时膝关节痛。余未见异常。辅助检查：ESR 60mm/h，血清类风湿因子（+），抗SS-A（+），抗SS-B（+），抗ENA（+），抗RNP（+），抗ANA（+），抗SM（-），三次找LE细胞（-），冷凝集试验、冷球蛋白定量均正常，血IgG、IgM均增高，IgA正常，蛋白电泳示α_2、β、γ均增高，以γ增高明显，肝功、肾功正常，心电图未见异常。眼干燥检查：Schimer试验阳性，BuT试验异常。口干燥检查：腮腺γ照相示双侧腮腺及颌下腺显影差，分泌及排泄功能差；含糖试验明显异常。肌电图检查示周围神经损害。脑MRI（-）。

治疗过程 按干燥综合征给予泼尼松60mg，每日1次顿服，并给予雷公藤、中药及营养神经药物等治疗2个月，有一定效果，肢体疼痛、面部麻木及口干、眼干症状较前有所好转，但心慌、行走不稳等症状好转不明显。

讨论 本患者有口干燥症、眼干燥症同时存在，并经眼科、口腔科检查证实。且合并有类风湿性关节炎、雷诺症，有周围神经损害及可能脑实质损害的表现，实验室检查存在多项免疫指标异常，为一典型的干燥综合征伴神经系统损害的病例。在临床上，只要掌握

此病的典型临床特点，临床诊断并不困难，一般认为临床上只须有下列3项中的任何2项，SS诊断即可成立：①干燥性角膜结膜炎（KCS），②口腔干燥症。③存在某种结缔组织病（CTD）。此患者病程较长，激素治疗效果并不理想。可考虑加用免疫抑制剂治疗。

（王淑贞）

第六节　血管炎所致神经系统损害

血管炎（vasculitis）又称炎性血管病（inflammatory vascular disease），是指血管的炎性疾病，它可以是感染性的，也可以是非感染性病，血管炎的分类目前尚无统一的标准，Lie（1994）依据受累血管的管径大小、血管壁的病理改变及血管外周的炎性反应将血管炎分为3组（表35-2）。

表35-2　血管炎的分类

一、原发性血管炎（或称特发性血管炎）
（一）侵犯大、中等及小的血管
Takayasu's动脉炎、巨细胞性动脉炎、颞动脉炎
原发性中枢神经系统血管炎、弥漫性肉芽肿性血管炎
（二）主要侵犯中、小血管
Churg-Strauss（丘-施）综合征，又称变态反应性肉芽肿性血管炎
Wegener's肉芽肿、结节性多动脉炎、多动脉炎性重叠综合征
（三）主要侵犯小血管
多发性微血管炎、Henoch-Schönlein紫癜
Cutaneous Leukocytoclastic血管炎
二、继发性血管炎
（一）与感染有关的血管炎
乙肝病毒、结核菌、HIV、真菌、立克次氏体及细菌等感染，
继发于眼带状疱疹的延迟性对侧偏瘫等。
（二）发于胶原血管病的血管炎
类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮（SLE）、干燥综合征
（三）发于混合性冷球蛋白血症的血管炎
（四）继发于结节病的血管炎
（五）瘤性血管炎
淋巴瘤样肉芽肿病、何杰金氏病、多毛细胞性白血病
（六）药物性血管炎
别嘌呤、苯丙胺、海洛因、麻黄素等
（七）其他血管炎
移植性血管炎、假性血管炎、心房黏液瘤及德戈斯病（恶性萎缩性丘疹病）
三、各种血管炎疾病
白塞氏病、闭塞性血栓性血管炎（Burger病）
科根综合征（非病毒性角膜炎，伴前庭听觉症状，眼球运动性运用不能）
伊尔斯病（青年复发性视网膜出血）
川崎病（儿童罕见病，高热持续5天以上，眼周充血，口唇干红，手足发热，肢体肿胀及指尖脱屑）

血管炎如使多个器官受累则为系统性血管炎；血管炎仅限于一个器官者则称为孤立性血管炎。在血管炎病中，可根据每一种血管炎的特异性临床表现、相对应的特异的血清学检查等予以诊断，有困难时可予以活组织病理检查帮助诊断在此不一一详述。

一、临床表现

原发性血管炎的病理改变以血管壁的炎症和坏死为特征。血管炎可影响任何类型、大小或部位的血管，从而导致受累器官的功能障碍。原发性血管炎常易引起神经系统的损害，且常在血管炎的早期就出现神经系统损害的症状。现叙述如下：

（一）周围神经受累

血管炎性周围神经病是原发性血管炎常见的临床表现，其临床特征是：常以肢体严重的烧灼样疼痛伴感觉迟钝为首发症状，可有肌无力、肌肉萎缩、感觉异常和感觉减退。下肢常首先受累，多表现为多发性单神经炎。也可表现为对称性末梢型“手套袜子样”运动感觉多神经病和纯感觉性神经病。此外，也有报道类 Guillain—Barre 综合征、神经根综合征和神经丛病。在血管炎性神经病中，常以腓总神经、胫神经、尺神经及正中神经受累多见。血管炎主要是由于血管的阻塞引起缺血损害而致神经损害，产生脱髓鞘和轴突变性。肌电图显示典型的周围神经损害的特征，运动和感觉神经的传导速度减慢，多灶性动作电位波幅减低，常见肌纤颤及正锐波。

（二）肌肉系统受累

血管炎性肌病也常是原发性血管炎的临床表现，可表现严重的肌无力、肌肉痛性肿胀和活动困难，以肢体近端肌无力明显，可有肌肉压痛。常伴肌酶增高，肌电图检查提示肌源性损害，肌肉活检可证实是一炎性肌病。

（三）中枢神经系统受累

原发性血管炎累及中枢神经系统（CNS）确切发病率不太清楚。但常在血管炎的晚期出现，也是原发性血管炎较常见的症状。血管炎性中枢神经系统疾病常见两种表现形式：弥漫性脑病和由于中风所致的脑或脊髓的局灶性或多灶性功能障碍，可以是出血性中风（蛛网膜下腔出血或脑出血）或缺血性中风。CNS 受累常表现为头痛、癫痫发作、偏瘫、失语、偏盲、颈项强直、共济失调、舞蹈病、震颤麻痹、精神障碍、情感淡漠、嗜睡、痴呆及意识障碍等。

CSF 检查常有助于诊断，CSF 的细胞数多增高，以淋巴细胞增高为主，蛋白含量增高，偶可见血性 CSF。但 CSF 检查也可正常。脑 CT 可显示脑部损害的临床证据或亚临床病变，据报道有 75%以上的患者 CT 检查异常。MRI 检查对血管炎性病变更为敏感。总之，脑血管造影和结合脑膜与脑组织活检可确定原发性血管炎所致中枢神经系统损害。

（四）脑神经受累

单发或多发性脑神经损害的血管炎性神经病并不常见，但却可以是原发性血管炎的早期症状。常见第Ⅱ～Ⅷ脑神经受累，表现为视力丧失、复视、面部麻木、Bell’s 麻痹、暴聋、眩晕和耳鸣等。

不同原发性血管炎的神经系统受累的部位及程度有差异，见表 35-3。

表 35-3 不同原发性血管炎累及神经系统

疾 病	临 床	活检	CNS	脑神经	PNS
Takayasu's 动脉炎	年轻人，肢体跛行	-	+ +	+	-
巨细胞性动脉炎	（儿童）青少年，头痛，多肌痛	颞动脉	+	+ +	+
孤立性 CNS 血管炎	头痛、偏瘫、昏睡	脑膜、脑	+ + +	+ +	-
丘 施综合征	哮喘、嗜酸性粒细胞	皮肤、肌肉	+	+	+ +
（变态反应性肉芽肿性血管炎）	增多，神经病	神经			
Wegener's 肉芽肿	鼻出血、肾炎、肺浸润	鼻、肾、肺	+	+	+ +
结节性多动脉炎	肌无力、神经病、皮肤损害	肌肉/神经皮肤	+	+	+ + +
多动脉炎重叠综合征	肌无力，肾炎，神经病	肌肉/神经肾脏	+	+	+ +
多发性微血管炎	肾炎、紫癜	肾脏、皮肤	+	+	+ +
Henoch - Schönlein 紫癜	紫癜、腹痛、肾炎	皮肤、肾脏	-	-	-
Leukocytoclastic angiitis	紫癜	皮肤	-	-	-

二、诊断与鉴别诊断

及时而准确地诊断原发性血管炎对患者的治疗非常重要。若患者出现肌无力、周围神经病、脑神经瘫痪、头痛伴或不伴有中风，并有严重的全身非特异性临床症状与体征（发热、体重减轻、关节痛等），医生应警惕原发性血管炎的可能。仔细询问病史和详细的体格检查可提供有助于诊断的线索。实验室检查应包括：ESR、C－反应蛋白、血尿便常规、嗜酸细胞计数、肝肾功能、肌酶、乙肝病毒抗原与抗体、HIV 血清学检查、冷球蛋白、血清补体、类风湿因子、抗核抗体及血生化检查等，还应检查心脏及胸部 X 线照片。近年来发现通过免疫荧光技术测定血清中抗中性粒细胞胞浆抗体（ANCA）的滴度有助于某些原发性血管炎的诊断。并可作为疾病复发的一种监测指标。

若临床上怀疑有 CNS 的血管炎，应进行 CSF 检查排除其他疾病，特别是感染。应进行梅毒、莱姆病、疱疹的血清学检查。EEG、CT、MRI 常显示异常，但这不是 CNS 血管炎所特有。脑血管造影对诊断非常必要。确诊应进行软脑膜/脑组织的活检。当患者出现系统性疾病，伴有 ESR 增快或 ANCA 检查阳性时，应考虑相关联器官的侵入性检查。如疑有周围神经受累或肌肉受累，在电生理检查异常情况下，可考虑进行周围神经/肌肉的活检。

血管炎性神经系统损害应与原发性周围神经病、原发性中枢神经疾病及原发性肌病相鉴别，这些疾病大多没有其他器官受累的表现。还应与继发于其他疾病（如糖尿病、结节病、中毒等）的周围神经疾病相鉴别。

三、治疗与预后

对于病因明确的血管炎性神经系统损害，应首先进行病因治疗，如抗感染治疗及去除药物滥用等。对于原发性血管炎性神经系统损害，皮质类固醇激素和免疫抑制剂治疗有一定疗效。较为经典的用法：泼尼松龙 40～60mg/d＋环磷酰胺 2～2.5mg/kg 体重，在 6～8 月内，泼尼松龙量逐渐减小，环磷酰胺维持 1～2 年。替代疗法包括：环磷酰胺、氨甲蝶

呤、硫唑嘌呤及环孢菌素 A 的冲击疗法。对于少见的危及生命的疾病，应加用一般治疗、甲基强的松龙冲击疗法和或血浆置换。注意激素及免疫抑制剂的副作用。还可给予免疫球蛋白治疗。

如果周围神经系统或 CNS 受累的血管炎早期不予以治疗，其预后相当不好。激素和免疫抑制剂治疗可改善其预后。局限于皮肤、神经和或肌肉骨骼系统的血管炎患者预后要好于内脏受累的患者。血管炎性神经病的恢复较慢，常常不完全。大多数患者都有程度不等的神经症状与体征。

（王淑贞）

参考文献

1. 徐雁，刘秀琴．神经白塞氏病．国外医学．神经病学/神经外科学分册，1998，25:157
2. 郭玉璞．神经白塞氏病 1 例临床病理报告．中风与神经疾病杂志，1988，18:26
3. 陈光辉．神经白塞氏病脑损害的长期 MRI 随访．国外医学神经病学/神经外科学分册，1997，24:215
4. 刘秀峰．神经白塞氏病：影响确诊的因素．国外医学神经病学/神经外科学分册，1996，23（3）:159
5. 程敬君，朱克．神经白塞氏病的磁共振表现 1 例报告．中华神经科杂志，1996，29（5）:282
6. 金笑平，黄鉴政．神经结节病．国外医学神经病学/神经外科学分册，1994，21（6）:289
7. 迟兆富，李义召，郭斌，等．神经类肉瘤病的诊断、治疗进展．国外医学神经病学/神经外科学分册，1996，23:208
8. 王立，张贞浏．神经系统类肉瘤病．中华神经精神科杂志，1989，22:121
9. 季映辉，许丽珍，胡华成，等．神经系统结节病．国外医学神经病学/神经外科学分册，1988，23:281
10. 于森，陈秉良，汪家瑞，等．结节病的神经系统损害．中华结核和呼吸杂志，1998，21:367
11. 迟兆富．Vogt—小柳—原田综合征：附 2 例报告．山东医学院学报，1984，2:73
12. 王学锋，赵玉宾．原发性干燥综合征的神经系统损害．中国神经精神疾病杂志，1994，20:213
13. 王向波．原发性干燥综合征伴神经系统损害 1 例报告．中华神经精神科杂志，1991，24:59
14. 高宗恩，尉建华．干燥综合征合并神经系统病变 2 例报告．中国神经精神疾病杂志，1994，20:242
15. 陈伟群，许贤豪，孙春香，等．原发性干燥综合征伴神经系统损害．中国神经免疫学和神经病学杂志，2000，7:38
16. 邓荣昆．干燥综合征及其神经系统表现．临床神经病学杂志，1989，2:149
17. 郭玉璞，Mcleod JG．结节性多动脉炎合并周围神经病－附 21 例临床和腓肠神经活检病理观察．中华神经精神科杂志，1988，21:97
18. 马昱．原发性中枢神经系统血管炎．中国临床医学，1999，6:254
19. 李小峰，张帆，张轩，等．原发性中枢神经系统血管炎 1 例．中华风湿病学杂志，1998，2:121
20. 孙晓枫．原发性中枢神经系统血管炎引起多发性反复出现与消失的动脉瘤 1 例．国外医学脑血管疾病分册，1999，7（1）:61
21. Hadfield MG，Aydin F，Lippman HR，et al．Neuro-Behcet's disease．Clin－Neuropathol，1997，16:55
22. Zajicek JP．Neurosarcoidosis．Curr－Opin－Neurol，2000，13（3）:323
23. Moorthy RS，Inomata H，Rao NA．Vogt－koyanagi－harada syndrome．Surv－Ophthalmol，1995，39（4）:265
24. Lie JT．Systemic and isolated vasculitis：a rational approach to classification and pathologic diagnosis．Pathol Annu，1989，24（1）:25
25. Churg J，Churg A．Idiopathic and secondary vasculitis：a review．Mod Pathol，1989，2:144
26. Hadfield MG，Aydin F，Lippman HR，et al．Neuro Behcet's disease．Clin－Neuropathol，1996，15（5）:249

27. Calabrese LH, Mallek JA. Primary angiitis of the central nervous system. report of 8 new cases, review of the literature, and proposal for diagnostic criteria. Medicine, 1987, 67 (1): 20

28. Moore PM. Diagnosis and management of isolated angiitis of the central nervous system. Neurology, 1989, 39: 167

29. Moore PM, Cupps TR. Neurological complications of vasculitis. Ann Neurology, 1983, 14: 1557

第三十六章　脑脊液循环障碍

第一节　概　　述

一、脑脊液的生理

脑脊液（cerebrospinal fluid，CSF）为一种水样透明液体，是由各个脑室的脉络丛分泌的，其中大部分由侧脑室脉络丛分泌，少数由室管膜上皮渗出。左右两侧脑室产生的脑脊液经室间孔流入第三脑室，与第三脑室产生的脑脊液一起经中脑水管流入第四脑室，再与第四脑室产生的脑脊液一起经两个侧孔和正中孔进入蛛网膜下腔及脑池。大部分脑脊液经脑穹窿面的蛛网膜粒绒毛吸收入硬膜静脉窦血流中，小部分脑脊液进入脊髓蛛网膜下腔，经脊神经根周围的静脉吸收入血液。脑脊液经上述途径不断地回到静脉中去，形成了脑脊液的循环。脑室内脑脊液与脉络丛毛细血管内的血液借血－脑脊液屏障分开，这种血－脑脊液屏障由毛细血管内皮细胞、基底膜和脉络丛上皮细胞组成，该屏障可渗透水、氧和二氧化碳及少量电解质，但不能透过血液的细胞成分。

成人脑脊液总量为130～150ml，其生成速度约为每分钟0.35ml，每24小时分泌CSF约400～500ml，因此，全部CSF在一天当中要更换数次。侧卧位正常脑脊液压力为80～180mmH_2O。

二、脑脊液循环障碍的病因及机制

正常情况下，脑脊液从两个侧脑室经室间孔进入第三脑室、中脑水管、第四脑室，最后经第四脑室的正中孔及两侧孔，流至脑脊液表面的蛛网膜下腔及脑池。

若脑脊液产生过多，或脑脊液吸收障碍，或因病损阻塞脑脊液的循环通路，则引起脑脊液循环障碍，产生脑积水，颅内压增高，脑室扩大，称为高压性内脑积水（hypertensive internal hydrocephalus）。若阻塞位于脑室系统内或累及四脑室出口处，称为阻塞性脑积水或非交通性脑积水；如阻塞位于蛛网膜下腔，或由于脑脊液的分泌亢进或吸收障碍则引起交通性脑积水；若脑积水时颅内压不高，则称为正常压力性脑积水。

引起脑脊液循环障碍的原因很多，主要为脑脊液循环通路的阻塞。常见病因有中脑水管阻塞、颅内肿瘤的压迫、外伤及各种原因引起的蛛网膜黏连等。关于脑脊液分泌亢进，如脉络丛乳头状瘤在脑积水的形成因素中仍有争议，一般认为与脑积水的关系不大。

若脑脊液分泌减少，或脑脊液外漏，则引起颅内低压综合征。常见病因有脉络丛损伤、腰椎穿刺后、外伤或脑膜炎等。

（王淑贞）

第二节 颅内低压综合征

颅内低压综合征（intracranial hypotension）又称为脑脊液低压性头痛（low CSF pressure headache），是颅内压低于正常范围（小于 $70mmH_2O$）的一种颅内压紊乱。由于一般无严重后果，往往重视不够，但临床上并不少见。

一、病因与发病机制

颅内低压综合征分为原发性和症状性两种，症状性又包括多种类型，各型病因不同。主要是由于颅腔内容物的容积减少引起，以脑脊液的容量减少最为常见。

（一）脑脊液容量的减少

由于各种原因引起的脑脊液漏出，使脑脊液丢失，是引起颅内低压综合征的最常见原因，也是其主要的发病机制。多见于腰穿后、外伤、梗阻性脑积水分流术后及颅脑或脊髓术中释放大量脑脊液等。由于产生脑脊液的超滤和主动转运过程发生障碍，引起脑脊液的分泌减少，也是颅内低压综合征常见的发病原因。其机制不十分清楚，多数认为与局部脉络丛血管的反射性痉挛、脉络丛的结构改变（绒毛基质的出血、纤维化、及脉络丛上皮的萎缩）、控制脑脊液分泌的丘脑下部中枢紊乱和脑血流量的减少有关。见于脑损伤或颅脑术后、脑室脉络丛的炎症、脑膜脑炎、出血、头颅放射照射和代谢性疾病（如糖尿病性昏迷）。

（二）脑血容量的减少

因受自动调节机制的控制，脑血容量一般不会过度减少，但当血液中 CO_2 的分压降低时，脑血管发生收缩引起脑血管床的容积减少时，可发生脑血容量的减少。脑动脉硬化引起的颅内低压性头痛，推测与脑血管功能失调，脑血流量减少有关（Shenkin，Finneson，1953）。其他原因如失血、休克时，由于全身血容量的减少，继发脑血流速度变慢、脑血容量减少及脑脊液的分泌速度降低，以致出现颅内低压症。

（三）脑组织的体积减少

大块脑组织或脑肿瘤的切除很少能够引起颅内低压综合征。重度高渗性脱水、血液浓缩时的血液渗透压增高和恶病质状态，可因脑实质水分的减少而发生脑体积的缩减，引起颅内低压综合征。

（四）原发性颅内低压综合征

也称为自发性颅内低压综合征。指具有颅内低压综合征的临床表现，但无腰穿、外伤等原因的一种特殊类型的颅内低压综合征。对其病因及机制存在疑问。Schaltenbrand 于 1938 年对其发病机制提出三种假说，包括脑脊液的产生减少、脑脊液的吸收过度以及腰骶段神经根袖撕裂和脑脊液漏出。随着影像学诊断技术的发展，发现还与一些剧烈的运动、轻度外伤及先天畸形与脊膜漏孔有关。

二、临床表现

多呈急性或亚急性起病。主要表现为直立性头痛，多位于额、枕部，有时波及全头或向项、肩、背及下肢放射。头痛与体位有明显关系，坐起或站立时，头痛剧烈，平卧位则

很快消失或减轻，患者被迫卧床不起。常合并恶心、呕吐、头昏或眩晕、畏光、耳鸣、厌食、疲倦、失眠、情绪不稳、短暂的晕厥和精神迟钝等。少数患者可有意识障碍、精神异常及发热，文献报道过有失语、偏瘫及一过性遗忘等。有学者根据病因不同将其分为原发性颅内低压综合征、术后颅内低压综合征、外伤后颅内低压综合征、腰穿后颅内低压综合征及腰神经袖撕裂性颅内低压综合征。

体格检查可有轻度颈部抵抗，直立时心率减慢，神经系统常无阳性定位体征。

腰穿检查示脑脊液压力低于 70mmH_2O，CSF 常规化验检查多正常。

CT 或 MRI 示脑萎缩。以 Gd－DTPA 增强扫描 MRI 可显示全脑硬脑膜弥漫性强化，脑垂直移位。

三、诊断与鉴别诊断

有明确原因者，根据其头痛的特征和直立时心率变慢的临床表现，腰穿测压时有颅内压降低，即可确诊。一般应和颅内高压综合征、蛛网膜下腔出血、第三脑室胶样囊肿、癫痫小发作及前庭病变相鉴别。腰穿及 CSF 检查具有鉴别诊断价值。

四、治疗及预后

应嘱患者卧床休息，头低足高位，床脚抬高 20～30 度。鼓励患者多饮水，每天 3 000～4 000ml，可适量加盐，最好是生理盐水。可静脉滴注生理盐水或等渗液体，每天 1 000～1 500ml，3～5 天为 1 疗程。Shenkin 在 1952 年提出用 5%的 CO_2 气体吸入的刺激疗法治疗因 CO_2 的分压降低或其他原因引起脑供血不足的病例。可试用麻黄素、咖啡因、罂粟碱、地塞米松及新斯的明等药物辅助治疗，刺激脑脊液的产生。对慢性脉络丛炎患者可用透明质酸酶 150～1 500U，每日 1～2 次肌注，促进炎症消散。

因腰穿是引起颅内低压综合征的常见原因。因此，腰穿操作时应力求规范，选用细针，穿刺过程中应保持患者的体位，避免移动，穿刺后保持去枕平卧 6 小时以上。腰穿后颅内低压综合征经上述治疗 48 小时仍无效时，可考虑用硬膜外自体血修补术（用自体血约 15ml，以 1ml/3 秒的注射速度注射到硬膜外腔），或硬膜外腔生理盐水以 20ml/h 速度持续滴注 48 小时，但应避免继发感染。若上述方法无效，应行外科手术修补瘘口。

（王淑贞）

临床病例讨论

病历摘要 女性，42 岁。以突然剧烈头痛、恶心、呕吐 15 天来诊。患者于平卧位时无明显不适，但坐起或行走时立即出现剧烈头痛、腰痛、颈痛，伴恶心、呕吐。患者被迫卧床不起。在当地医院诊断为病毒性脑炎，给予脱水剂、抗病毒及激素等治疗，无效。病史中无发热史，无外伤、腰穿及手术史。无糖尿病、尿毒症史，既往体健。查体：一般情况好，体温 36.6℃，直立时脉搏 50 次/min，呼吸 18 次/min，血压 120/75mmHg，神志清，脑神经正常，双眼底正常，四肢活动自如。颈部明显抵抗感，Kernig 征阴性，病理征阴性。

脑电图检查正常，脑 CT 检查无异常发现，腰椎穿刺示 CSF 压力 15mmH_2O，CSF 常规检查无异常。Gd－DTPA 增强扫描 MRI 显示全脑硬脑膜弥漫性强化，脑桥扁平及脑池变

窄。

治疗经过　诊断为原发性颅内低压综合征。给予0.9%生理盐水2 000ml，每日静脉滴注，并嘱卧床休息，多饮淡盐水。治疗3天后，症状明显减轻，10天后临床症状完全消失。随访1年无复发。

讨论　本例为典型的颅内低压综合征的表现，并排除了颅脑损伤、开颅术、分流术、腰穿、CSF漏、脊髓造影、脱水、糖尿病及尿毒症等继发性颅内低压综合征。但病因不明，预后良好。其发病机制可能为：①下丘脑功能紊乱，脉络膜血管舒缩功能紊乱，CSF生成减少；②矢状窦及蛛网膜颗粒吸收亢进；③潜在CSF漏。因本病的临床表现类似于颅内压增高征，易于误诊为颅内占位性病变、脑炎及蛛网膜下腔出血等，应给予鉴别。此患者曾误诊为病毒性脑炎，给予脱水剂治疗无效，有时反而使临床症状加重。因此，早期应做腰穿、脑电图及CT检查，以明确诊断，防止延误治疗。

（王淑贞）

第三节　颅内高压综合征

颅内高压综合征（intracranial hypertension）是由多种原因造成颅内容物的总容积增加或由先天性畸形造成颅腔容积狭小时，颅内压力增高并超出其代偿范围而出现的一种常见的神经系统综合征，又称颅内压增高（increased intracranial pressure）。颅内压增高可引起一系列生理紊乱和病理改变，如不及时诊治，患者往往因脑疝而导致死亡。

一、颅内压的生理调节

根据Monroe－Kellie原理，维持正常颅内压的条件是：颅内容物的总体积必须与颅腔容积相适应。如果一种内容物的体积增大或缩减，则会伴随其他两种或其中一种的代偿性缩减或增加。所以，颅内压的生理调节是通过脑脊液、脑血流、脑组织及颅腔的体积相应缩减或增加来实现的。

脑脊液对颅内压的调节主要是通过改变脑脊液的吸收和转移实现的；脑血流量的自动调节功能主要依靠血管阻力和脑灌注压的变化实现的。

二、颅内高压综合征的病理生理

（一）全身性血管加压反应

当脑血管的自动调节功能丧失后，为了保持需要的脑血流量，机体通过植物神经系统的反射作用，使全身周围血管收缩，血压升高，心博出量增加，以提高脑灌注压，同时伴有呼吸节律减慢，呼吸深度增加。这种以升高动脉压，并伴有心率减慢、心搏出量增加和呼吸节律减慢加深的三联反应，即称为全身性血管加压反应或库欣（Cushing）三主征。多见于急性颅脑损伤或急性颅内压增高患者。

（二）颅内压力和容积的关系

Langfitt等（1965）经动物实验表明，由于颅内容物的代偿作用，外界病理因素的存在并不一定引起颅内压变化，颅内容物体积与颅内压力的数量增加并不呈直线关系，而是呈指数关系。这种关系也可以用颅内的可塑性（elastance）与顺应性（compliance）来表示。

可塑性来自颅腔内的软组织的可塑性与弹性，是单位容积变化所产生的压力变化，用ΔP/ΔV表示。顺应性代表颅腔内的容积代偿功能，是单位颅内压的变化所产生的容积变化，用ΔV/ΔP表示。在颅内容物体积增加的早期，有足够的空间可供调节，即顺应性（代偿）较强；颅内容物体积增加的后期，可供调节的空间越来越少，病变扩张遇到的阻力愈来愈大，故颅内压急剧增加。通过检查顺应性和可塑性，有助于判断颅内压增高的严重程度。临床使用的方法如下：脑室引流或腰穿时放出1ml脑脊液，若压力下降甚少说明还在代偿期内，若压力下降超过0.39kPa（3mmHg），则提示颅内压力/容积曲线已超过临界点，即代偿功能已消耗殆尽。

（三）脑疝形成

颅内病变尤其是颅内占位和损伤，引起颅内压的增高不均匀时，常使脑组织受压移位，部分脑组织通过某些解剖上的裂隙移位到压力较低的部位时，即为脑疝（brain herniation）。这是颅内压增高最致命的紧急情况。

三、病因与发病机制

引起颅内压增高的常见病因有：①颅脑损伤，如脑挫裂伤、颅内血肿、手术创伤、广泛性颅骨骨折、颅脑火器伤、外伤性蛛网膜下腔出血等。②颅内占位性病变。包括各种癌瘤、脓肿、血肿、肉芽肿、囊肿、脑寄生虫等。这是颅内压增高最常见的病因。③脑血管疾病，常见疾病为脑梗死、高血压性脑出血、蛛网膜下腔出血、高血压脑病等。④颅内炎症，如各种脑炎、脑膜炎、败血症等。⑤脑缺氧，如多种疾病造成的呼吸道梗阻、窒息、心搏骤停、一氧化碳中毒及缺氧性脑病等。⑥中毒及代谢失调，如肝昏迷、酸中毒、铅中毒、急性水中毒和低血糖等。⑦假脑瘤综合征又名良性颅内压增高。⑧先天性异常，如导水管的发育畸形、颅底凹陷和先天性小脑扁桃体下疝畸形等，可以造成脑脊液回流受阻，从而继发脑积水和颅内压增高；狭颅症，由于颅腔狭小，限制了脑的正常发育，也常发生颅内压增高。

引起颅内压增高的机制有以下几个方面：①脑组织的体积增加，这是由于脑水肿的原因。②颅内血容量增加，各种原因引起血液中的二氧化碳蓄积或碳酸血症，可使脑血管扩张，脑血流量急剧增加；丘脑下部、鞍区或脑干损伤时，可导致脑血管调节中枢的功能紊乱，脑血管反应性扩张，使脑血流量急剧增加。③脑脊液过多，见于各种脑积水。④颅内占位性病变，为颅腔内额外增加之内容物，除病变本身占有一定的颅腔容积外，还可引起病变周围的脑水肿或脑脊液循环通路的梗阻，从而导致颅内压增高。

四、临 床 表 现

颅内高压综合征是一逐渐发展的过程，其临床表现轻重不一。颅内高压综合征的典型表现包括颅内压增高本身所致的临床表现和引起颅内压增高的病因所致的神经系统缺陷。其主要临床表现有头痛、恶心、呕吐、意识障碍、视乳头水肿及视力减退、复视、抽搐及去大脑强直。有些可表现为情绪不稳、易于激怒或哭泣，或情绪淡漠、反应迟钝、动作和思维缓慢等精神症状。在婴幼儿患者，头痛症状常不明显，常出现头皮静脉怒张、头颅增大、囟门扩大、骨缝分开、前囟张力增高或隆起。头部叩诊呈“破壶音”（Macewn征）。

对慢性颅内高压综合征，头颅X线平片可发现蝶鞍，尤其是鞍背及前、后床突骨质

破坏或吸收；颅骨弥漫性稀疏变薄；脑回压迹增多和加深；15岁以前的儿童可见颅缝增宽和分离，年龄越小越多见。因颅内占位引起者，还可见松果体等正常钙化点移位，病理性钙化，颅骨局部增生或破坏，内耳道及其他脑神经孔的异常变化等。

电子计算机断层扫描（CT）或磁共振成像（MRI）可以发现颅内占位性病变，明确诊断，且这两项检查既安全简便又准确可靠。对于那些具有颅内压增高的客观体征或神经系统检查有阳性发现或临床上高度怀疑颅内压增高的患者，应早期行CT或MRI检查。

腰椎穿刺，对于颅内压增高的患者，有促使脑疝发生的危险，应禁止或慎重做腰穿。对于临床怀疑颅内压增高，而其他检查又无阳性发现者，在无后颅窝体征或颈项强直时，可以考虑慎重进行，应在给予脱水剂后进行腰穿密闭测压为妥。腰穿后还应加强脱水和严密观察。

五、诊断及鉴别诊断

典型的颅内高压综合征具有头痛、呕吐及视乳头水肿等表现，其中尤以视乳头水肿最为客观，依据这一体征，诊断不难。但在急性颅内压增高或慢性颅内压增高的早期，多无视乳头水肿，患者可能仅有头痛和/或呕吐。容易误诊为功能性疾病，产生严重后果。因此，应慎重对待每一个头痛和/或呕吐患者，警惕颅内压增高的可能。

六、治　疗

（一）病因治疗

就是针对引起颅内压增高的病因进行合理的治疗。对于颅内占位或颅内血肿等应采取手术治疗；有脑积水者可行脑脊液分流术；针对颅内感染或寄生虫给予抗感染或抗寄生虫治疗等。同时注意保持呼吸道通畅，改善脑缺氧及脑代谢障碍，给氧及纠正水、电解质及酸碱平衡紊乱，以打断引起脑水肿的恶性循环。

（二）降低颅内压和抗脑水肿

常用药物：20%的甘露醇250ml快速静脉滴注，每4~6小时1次；速尿20~40mg，每日静脉推注2~4次，常与甘露醇交替使用；甘油果糖注射液250~500ml，每日静脉滴注2~3次；地塞米松5~10mg，静脉或肌内注射，每日2~3次，或氢化可的松100mg静脉滴注，每日1~2次；20%的人体白蛋白10~20g或浓缩干血浆等大分子的胶体静脉输入；近期新药七叶皂甙钠具有类固醇激素样作用，适用于颅内压增高不严重者，每次20~40mg，每日2~3次。如颅内压增高不严重，也可口服50%的甘油盐水、双氢克脲噻及氨苯蝶啶等。若药物治疗无效或颅内压增高症状不断恶化，可行脑室穿刺引流术，或施行颞肌下减压术、大骨瓣减压术等。

（三）控制液体入量、防止快速输液

每日液体入量一般限制在2 000ml左右，应根据患者对脱水药物的反应、尿量多少、中心静脉压及电解质的变化等因素综合考虑液体的入量及输液速度。

（四）监护病情变化

严密观察患者的主诉、意识状态、瞳孔大小及生命体征的变化，有条件者可进行持续颅内压监护。

（五）其他

如冬眠低温治疗，可通过降低脑组织的代谢活动，减少耗氧量，防止脑水肿的发生与发展，起到降低颅内压的作用。但它的效果不明显，目前已少用。

（王淑贞）

临床病例讨论

病历摘要 男性，18岁。因头痛、恶心、呕吐1月余，吞咽困难7天收入院。患者于1个月前无明显诱因的出现颈后部头痛，伴恶心、呕吐多次，呕吐物为胃内容物，呈喷射性呕吐，当地医院诊断为“蛛网膜下腔出血”，治疗药物不详，治疗效果不佳。头痛进行性加重，伴频繁恶心、呕吐。于入院前1周患者出现吞咽困难，饮水呛咳，当地医院行颅脑CT检查示交通性脑积水。入院检查：体温36.5℃，脉搏70次/min，呼吸18次/min，血压138/77mmHg，神志清，精神差，双眼底视盘边缘不清，中央凹陷消失，静脉充盈明显。咽反射迟钝，颈部轻度抵抗感，四肢正常，病理反射阴性。双肺、心脏及腹部无异常。腰穿示CSF压力500mmH_2O，蛋白定量1.16g/L，球蛋白定性少许，细胞数、糖、氯化物正常。颅脑CT检查示第四脑室、第三脑室、两侧脑室均明显扩大。诊断为交通性脑积水。

治疗经过 入院后给予20%甘露醇250ml，快速静脉滴注，每8小时1次；并给予β-七叶皂甙钠、速尿及白蛋白等治疗7天，无明显效果。复查颅脑CT及MRI检查示第四脑室、第三脑室、侧脑室明显扩大，第四脑室占位性病变，脑干受压移位，诊断为第四脑室肿瘤。转神经外科手术治疗，术后病理检查示第四脑室的室管膜瘤。术后患者生存多年。

讨论 本患者有典型的颅内高压综合征的临床表现。曾误诊为“蛛网膜下腔出血”，可能系发病急，早期无明显的视乳头水肿，无发热等原因。入院前脑CT检查示交通性脑积水，未发现占位性病变，使之误认为交通性脑积水。给予脱水剂治疗无明显效果，以后再次复查CT及MRI检查发现第四脑室肿瘤。颅内压增高是一临床综合征，其最常见病因是颅内占位性病变（颅内肿瘤），且早期就会出现颅内压增高，除颅内压增高的症状外，还有其肿瘤本身的症状与体征，应详细询问病史及查体。此患者头痛以后枕部、颈后部为主，入院前1周出现吞咽困难、饮水呛咳，有脑干受累的表现，应怀疑有颅后窝肿瘤的可能，尽早行MRI检查，必要时进行强化扫描。再之，还应仔细阅读CT及MRI的片子。此患者的CT或MRI片子上，第四脑室呈球形扩大，脑干有轻度受压移位，这在交通性脑积水的早期是很少见到的。另外，此患者有明显的颅内压增高，腰椎穿刺非常危险，应慎重。

（王淑贞）

第四节 正常颅压脑积水

Hakin（1964）记载了关于成人的颅内压正常的脑积水，1965年Adams提出了正常颅压脑积水（normal-pressure hydrocephalus，简称NPH）的概念。即指颅内压处于正常范围的一种交通性脑积水综合征。

一、病因和发病机制

正常颅压脑积水的主要病因是颅内动脉瘤破裂、外伤或其他原因导致的蛛网膜下腔出血，大量的红细胞阻塞了脑室外的脑脊液循环和吸收通路；也可因各种疾病引起的脑脊液中蛋白含量异常增高或其他能阻塞脑脊液在脑室外的循环和吸收通路的原因引起。病史中常有蛛网膜下腔出血、颅脑损伤、脑膜炎及颅内手术史。据报道蛛网膜下腔出血后有10%～30%的患者可有脑室扩大，10%的患者有严重的脑积水。有些患者是由于大脑水管狭窄、基底动脉扩张、广泛脑动脉硬化、高血压、脑血栓形成、糖尿病伴发小血管纤维化等。可能与脑血流量减低致使脑代谢障碍有关。

二、病　　理

主要表现为脑室系统扩大，脑组织因长期慢性受压而萎缩变薄，脑回扁平，脑沟变浅。脑萎缩以额叶为著，灰质轻，白质重。两侧脑室多为对称性扩大，额角和颞角较早受累，且明显。室管膜可发生断裂，可在侧脑室壁形成憩室或囊肿。常可发生蝶鞍扩大，后床突脱钙或变薄，基底节及脑干也可出现萎缩。

三、临 床 表 现

正常颅压脑积水主要表现为进行性智力改变、步态异常及尿失禁。智力改变比较常见，一般最早出现，但有时先见步态异常。智力改变主要表现为反应缓慢、近事记忆减退、迟钝、易倦、淡漠等，进一步出现思维能力减退、计算力下降、性格改变，类似于Alzheimer病。轻度的步态异常表现为走路缓慢不稳、步基变宽，但无明显的小脑体征。重者行走、站立、起立都有困难，晚期则卧床不起。下肢的运动障碍重于上肢，表现为不完全的锥体束损害，常有腱反射亢进，病理征阳性。尿失禁出现相对较晚，程度不一。

头颅CT或MRI可以显示双侧脑室对称性扩大，第三脑室及第四脑室也扩大，脑萎缩。

连续颅内压监护可发现患者熟睡后的眼动期出现颅内压升高现象，据此可与脑萎缩引起的老年性痴呆相鉴别。

腰椎穿刺示脑脊液压力正常，CSF检查正常。

四、诊断与鉴别诊断

根据典型的临床表现如进行性智能减退、动作迟缓、下肢僵硬、步态异常、小便失禁等，结合头颅CT或MRI、腰椎穿刺检查及连续颅内压监护，正常颅压脑积水的诊断并不困难。但应与老年性痴呆及脑萎缩相鉴别。这些疾病临床上无颅内压增高，但有原发病的症状与特征。CT、MRI显示脑室系统和蛛网膜下腔相对增大，但脑室形态正常，第四脑室多不受累。局限性脑萎缩可见局部脑沟、脑池增宽，其余蛛网膜下腔正常，而脑积水患者的脑室扩大程度与蛛网膜下腔多不成比例，脑室形态异常，脑室周围水肿。

五、治疗及预后

本病以手术治疗为主。应根据各项检查、有无蛛网膜下腔阻塞、年龄及病程等因素，

慎重判断以决定手术指证。

（一）脑脊液分流术

包括颅内分流及颅外分流两种。颅内分流术适用于脑室系统阻塞，但无蛛网膜下腔阻塞，脑脊液吸收无障碍者。现常用的方法包括侧脑室－小脑延髓池分流术和第三脑室造瘘术。颅外分流术包括将脑脊液引流至心血管的手术及引流至其他脏器或体腔的手术。常用脑室－心房分流术，侧脑室－腹腔分流术，椎管－腹腔分流术。

（二）药物治疗

主要使用脱水剂如甘露醇、利尿剂如双氢克脲噻等以增加水分的排出，或乙酰唑胺以抑制脑脊液分泌。一般疗效不明显，不宜长期使用。

（王淑贞）

临床病例讨论

病历摘要 男性，56岁，因行走不稳、进行性智能障碍1年余，小便失控半年余收入院。患者于1年前曾患过“蛛网膜下腔出血”，经当地治疗1月余，好转出院。出院后2个月开始出现双下肢无力，行走不稳，易于跌倒。以后渐出现健忘，以近记忆力减退为著，反应迟钝，对其周围事情漠不关心，有时不自主地哭闹，但日常生活尚能自理。曾出现过两次发作性言语不能伴右侧肢体活动不灵，持续1～2分钟自行缓解。近半年患者经常出现小便失控，尿裤，行走缓慢及困难，蹲起困难，伴有言语不清，日常生活不能自理，需要家人照顾。在当地医院行脑CT检查示轻度脑萎缩，脑室系统轻度扩大，诊断为“老年性痴呆”，给予促智药物及改善脑循环药物等治疗，效果不佳。入院查体：神志清，表情呆痴，反应迟钝，言语欠流利，血压130/85mmHg，记忆力减退明显，时间、地点定向力障碍，计算力减退，双眼底（－），右侧轻度中枢性面瘫，余脑神经正常。右下肢肌力Ⅳ～Ⅴ级，双下肢腱反射等叩活跃，右踝阵挛阳性，右侧病理反射阳性，感觉正常，闭目难立征（＋），直线行走不能，双肺、心脏及腹部无异常。

诊治过程 腰椎穿刺：CSF无色透明，压力150mmH_2O，CSF常规化验检查正常。颅脑MRI检查示：两侧脑室、第三脑室及第四脑室均明显扩大，轻度脑萎缩。脑电图示轻度异常，左侧大脑半球较著。脑血管造影示：颈内动脉虹吸部无异常，大脑前动脉位于中线部位，无侧移现象，侧位显示膝部圆钝，张力增加，呈弓形拉直抬高，大脑中动脉无异常，诊断为脑积水。根据临床与检查诊断为正常颅压脑积水。给予20%甘露醇、双氢克脲噻、地塞米松等脱水剂治疗，并给予乙酰唑胺以抑制脑脊液分泌，促脑代谢药物治疗15天，疗效不明显。转神经外科行脑脊液分流术。3个月后复查，患者临床症状明显改善，日常生活能自理。

讨论 本患者发病前有蛛网膜下腔出血的病史，以后渐出现进行性智能障碍、步态异常、行走不稳、动作迟缓及小便失禁，并出现发作性失语、右侧肢体活动不灵。腰穿示CSF压力正常，CSF常规化验检查正常，脑电图示轻度异常，脑CT与MRI检查示两侧脑室、第三脑室和第四脑室均扩大，轻度脑萎缩，脑血管造影符合正常颅压脑积水。根据病史、临床表现及检查，应诊断为正常颅压脑积水。在正常颅压脑积水的各种发病因素中，最常见者为脑膜炎、脑外伤及蛛网膜下腔出血。据报道，在蛛网膜下腔出血后有10%～30%的患者可有脑室扩大，10%的患者有严重的脑积水（袁锦楣 1979）。其病理变化主

要为脑表面的脑脊液通路，特别在脑基底部的基底池发生黏连梗阻所致。正常颅压脑积水易误诊为老年性痴呆、其他脑部退行性疾病及脑萎缩。这些疾病多有原发病的症状和特征，CT 或 MRI 显示脑室系统和蛛网膜下腔相对增大，但脑室形态正常。而正常颅压脑积水患者的脑室扩大程度与蛛网膜下腔腔多不成比例，脑室形态异常。

目前，药物治疗正常颅压脑积水疗效不明显，应尽早行脑脊液分流手术。据报道其手术有效率为 39%～64%。

（王淑贞）

第五节　良性颅内高压症

良性颅内高压症（benign intracranial hypertension），又称原发性颅内压增高症（idopathic intracranial hypertension），假脑瘤症（pseudotumor cerebri），由 Quincke 于 1891 年首先报道，病因至今不明。本症多发于肥胖者、青春期或年轻女性。据报道 90% 以上患者为女性，并且 90% 以上患者为肥胖症患者。在美国，普通人群中发病率为每年 10 万分之一，但在 20～44 岁的肥胖女性中为每年 19/10 万（Durcan 等　1988）。

一、发病机制及临床表现

本病的发病机制是在数周或数月内发展起来的颅内高压。临床最常见的症状是头痛（94%）；其次有一过性视力模糊（68%）；搏动性颅内噪音（58%）；复视（38%，多为水平性）或失明（30%）。头痛可以是额颞部（多见）或枕部钝痛或紧箍样痛；可以是弥散性或单侧性。常见体征是不同程度地眼底视乳头水肿，也可有单侧或双侧展神经瘫。外周视野，尤其是鼻侧或鼻下侧视野缩小及盲点扩大也较常见。因近年来对此病的警觉和早期诊断，相当一部分患者没有或仅有轻度眼底水肿。其他神经系统检查以及神志精神状态正常。CT 或 MRI 检查脑实质正常，脑室的形状及大小应正常或轻度缩小（脑室狭窄），蝶鞍可有扩大并充满脑脊液（空蝶鞍）。

所有患者在做腰穿检查时都有脑脊液（CSF）压力增高，压力增高多在 250～450mmH_2O 之间。至于引起颅压增高的直接原因是由于脑实质本身的肿胀，抑或是脑脊液变化所致现仍无定论，多数人认为是脑脊液吸收障碍所致，但证据不多。Karahalios 等（1996）发现：所有良性颅内压增高症的患者都有脑静脉压增高，在这种情况下脑脊液吸收受阻，可引起颅压增高，但脑静脉压升高是颅内压增高的致因抑或是结果尚不清楚。在对良性颅内高压症患者进行持续脑脊液监护时发现，脑脊液压力存在着不间断地、无规则地波动性升高，当压力升高呈平台状持续 20～30 分钟后，会突然降至正常水平，就像把增加的 CSF 引流出去（Johnston 与 Paterson　1974）。相当一部分患者据报道有月经不调或闭经，有些是孕妇，有些有内分泌系统功能不调，还有的服用过四环素、消炎痛、口服避孕药或其他激素，也有报道与维生素 A 中毒有关。据推断上述情况均与良性颅内压增高有关，但无实质性证据。

二、诊断及鉴别诊断

诊断标准：①存在有颅内压增高的症状和体征；②神经检查无局部定位体征；③神经

诊断性检查除脑脊液压力增高外，无其他异常（脑室系统无变形、移位或阻塞）；④患者神志清楚；⑤无其他可引起颅内压增高的病因存在；⑥若脑脊液检查异常则诊断不成立。

鉴别诊断：主要有硬膜静脉窦隐性栓塞、弥漫性脑胶质瘤病、癌性脑膜炎、肉芽肿性脑膜炎及微型脑动脉畸形等。以上病变的主要特征是都能引起头痛，视乳头水肿，严重颅内压增高，但在影像学检查中无占位性病变可见，神经体检中无其他定位体征。脑硬膜静脉窦栓塞（包括脑大静脉栓塞）与良性颅内压增高症在临床上有时几乎无法区别。但脑硬膜静脉窦栓塞发病急，头痛多位于顶部，并可有癫痫发生。注意 MRI 或增强对比 CT 时上矢状窦的形状有助于鉴别诊断。

三、治疗及预后

腰穿不仅是诊断手段，也是治疗良性颅内高压症的主要手段。作者的经验是用大号腰穿针穿刺，当发现脑脊液压力明显增高时，应尽量留取脑脊液使其压力降至 200mmH_2O 以下，并根据脑脊液压力的高低及临床反应，在一至数天内重复穿刺。经过数次重复腰穿，相当一部分患者在短时间内可被治愈。大约 1/3 的患者，经过重复穿刺能保持正常脑脊液压力，在六个月内治愈；余下的大部分患者则需同时应用药物治疗（Adams 等 1997）。

治疗常用的药物有：减少脑脊液形成的碳酸酐酶抑制剂（如乙酰唑胺 acetazolamide）500mg，一日 2 次；速尿（furosemide）20～80mg，1 天 2 次；也有用激素（prednisone，40～60mg/d），高渗脱水剂（glycerol 15～60mg，1 天 4 至 6 次），但疗效颇有争议。

少数患者（10%）对以上治疗均无反应，则需应用腰椎腹腔分流（lumbar - peritoneal shunt）、脑室腹腔分流（ventriculoperitoneal shunt）或颞下减压术（subtemporal decompression）进行治疗。

良性颅内高压症患者的减肥是非常重要的，也是非常难以做到的。有些患者通过减肥就可达到治愈目的。

良性颅内高压症的诊断一经确定，就应进行常规视野检查及监护，这对早期发现并治疗潜在地可逆性视力丧失至关重要。对已经开始出现视神经损伤的患者，单侧视神经鞘穿孔术可有效地保护双侧视力，并可减少头痛（Corbett 等 1988）。

临床病例讨论

病例 1

病历摘要 黑人女性，18 岁。就诊前一月开始出现头痛，主要是位于枕部的持续性钝痛，晨起较重。头痛进行性加重并偶有夜间疼醒，需起床散步以减轻疼痛。约于 1 周前出现一过性视力模糊，且持续时间逐渐延长，遂来就诊。门诊检查：患者身高 160cm，体重 97kg，超重女性。神志清晰，生命体征正常，眼底视乳头水肿，无脑膜刺激征，其余神经系统检查均正常。脑 CT 造影对照检查侧脑室轻度狭窄，其余正常。腰穿脑脊液压力为 260mmH_2O，脑脊液实验室检查结果均正常。诊断为良性颅内高压症。

治疗经过 腰穿时留取脑脊液约 50ml 后，脑脊液压力降至低于 200mmH_2O。患者头痛在脑脊液流出后立刻消失。约 2 周后，患者又开始出现类似头痛，再次腰穿并留取脑脊液约 40ml，后又给予患者乙酰唑胺（acetazolamide）250mg，一日 2 次治疗，头痛未再复发。1 月后复查，患者仍有轻度眼底视乳头水肿。眼科会诊，患者有双侧轻度盲点扩大，其余

检查正常。

讨论 本例为一典型良性颅内高压症，其诊断要点是健康肥胖的年轻女性出现颅内压增高的症状与体征：平卧加重的进行性头痛与眼底视乳头水肿，其他神经系统检查及影像学检查无阳性发现，留取脑脊液后头痛迅速消失。治疗应以腰穿并留取足够地脑脊液使颅内压降至正常为首选，若无效或复发则可结合药物治疗。作者所诊治过的患者多数与此患者类似。

随访发现此患者有一年长4岁的姐姐数年前曾患同样病症，腰穿后治愈。继续随访1年以上未发现患者显示任何遗留症状。

病例2

病历摘要 白人女性，40岁。会诊前大约6个月，患者被诊断为患有脉管炎（vasculitis），并开始用肾上腺皮质激素且随后给予氨甲蝶呤（metrotrexate）治疗。患者2个月前开始头痛，描述为枕部和顶颞部钝痛，头痛逐渐加重。就诊1月前头痛转变为持续性痛，且伴有恶心，偶有视力模糊及头晕。院外考虑为中枢神经系统脉管炎伴随症状，患者每日需大量强镇痛药止疼，仍不能进行日常生活活动。门诊检查：患者为一身高170cm，体重167kg，肥胖女性。神志清晰，生命体征正常。眼底视盘边缘清晰，视网膜静脉充盈，无静脉搏动，无脑膜征，其余神经系统检查正常。脑CT造影对照检查，MRI/MRA检查脑实质、脑室系统以及中等脑动脉系统均正常。血沉轻度升高，其余实验室检查均在正常范围。腰穿脑脊液压力为320mmH_2O，脑脊液实验室检查结果均正常。诊断为良性颅内高压症。

治疗经过 腰穿时留取脑脊液约60ml以上，脑脊液压力降至低于200mmH_2O。患者头痛在脑脊液流出后逐渐消失。约1周后，患者又开始出现类似头痛，再次腰穿并留取脑脊液约60ml后，头痛缓解。给予患者乙酰唑胺500mg一日2次治疗，头痛继续复发，后又改换速尿40mg，一日2次。其后患者需腰穿约每2周1次，每次腰穿后无头痛期仅约有1周，其后头痛逐渐加重直至下次腰穿。每次腰穿时脑脊液压力均在220mmH_2O与360mmH_2O之间波动，但腰穿前头痛的严重程度与腰穿时的脑脊液压力并无密切关系。由于腰穿后无头痛期越来越短，且需要逐渐加大强镇痛剂的剂量，确诊3个月后，患者接受了腰椎腹腔分流手术。术后患者头痛消失。由于患者过度肥胖，术后创口愈合困难，出现持续脑脊液漏与引流管阻塞，1月后引流管取出。头痛复发。现患者需每周腰穿1次并留取约60ml脑脊液，并用镇痛剂与脱水剂，使患者能进行日常生活。

讨论 本例是一顽固性良性颅内高压症的患者，发病前患有系统性免疫性疾病，正接受免疫抑制剂治疗。临床实践中，经常遇到许多良性颅内压增高症患者，同时患有内分泌、免疫、或慢性炎症性疾病，或有些患者接受化疗、免疫抑制剂或抗炎治疗，但具体因果关系尚无定论。本患者治疗原则与例1相似，但因脑脊液产生过快或吸收极度不良，疗效不持久。在治疗良性颅内压增高症的同时，患者继续接受免疫抑制剂治疗，可能是疗效不好的另一原因。更积极地治疗方案，如有些学者建议的，采用每日或隔日腰穿，是否效果更好，有待探讨。此患者减肥也应是其全面治疗方案的一个重要部分，有报道认为仅减肥可使部分患者受益。今后方向是积极推行减肥计划包括节食、药物，必要时胃减容术（gastric stapling）。脑室腹腔分流术（ventriculoperitoneal shunt）或颞下减压术（subtemporal decompression）治疗也应在考虑范围之内。

对此患者治疗后的定期随访及复查发现，患者的早期眼底视乳头水肿现象消失，患者从未出现任何神经精神方面的异常。

（赵卫国 王淑贞）

参考文献

1. 王维治，富羽弘．颅内高压症的监测和治疗进展．中风与神经疾病杂志，2000，17:374
2. 柯开富．颅内低压综合征．临床神经病学杂志，1998，11（5）:315
3. 李玉萍．自发性低颅压综合征 9 例临床分析．中风与神经疾病杂志，2001，18（1）:54
4. 方思羽，杨明山．颅内低压综合征．国外医学．神经病学/神经外科学分册，1984，11（1）:1
5. 翟允昌，孙守成，张文萃等．粟粒状脑疝．中华神经精神科杂志，1984，17:31
6. 黄克维，廖文满．脑疝的病理．中华神经精神科杂志，1963，7:85
7. 袁锦楣．正常颅压脑积水的诊断与手术效果的预测．国外医学神经病学/神经外科学分册，1979，6:141
8. 吕晓红，饶明俐，张淑琴．蛛网膜下腔出血继发正常颅压脑积水．中风与神经疾病杂志，1995，12（2）:94
9. 吕晓红，饶明俐，张淑琴．蛛网膜下腔出血 CT 与临床．中风与神经疾病杂志，1992，9（4）:218
10. Ferrante E, Guccione A, Brioschi AM, et al. Primary intracranial hypotension: pathogenetic and neuroradiological considerations. J Neuro Sci, 1995, 16:527
11. Mayer SA, Dennis LJ. Management of increased pressure. Neurology, 1998, 4:2
12. Frank E. Normal pressure hydrocephalus: clinical symptoms, diagnosis, pathophysiology and treatment. Heart and lung, 1982, 11 (4) :321
13. Adams RD, Victor M, Ropper AH. Principles of neurology. Sixth Ed. 1997.636
14. Corbett JJ, Nerad JA, Tse DT, et al. Results of optic nerve sheath fenestration for pseudotumor cerebri. Ophthalmol, 1988, 106:1391
15. Durcan FJ, Corbett JJ, Wall M. The incidence of pseudotumor cerebri: population studies in lowaand louisiana. Arch Neurol, 1988, 45:875
16. Johnston I & Paterson A. Benign intracranial hypertension. Brain, 1974, 97:289
17. Karahalion DG, Rekate HL, Khayata MH, et al. Elevated intracranial venous pressure as a uninersal mechanism in pseudotumor cerebri of varying etiologies. Neurology, 1996, 46:198

第三十七章　自主神经系统疾病

第一节　急性全自主神经功能不全

急性全自主神经功能不全（acute pandysautonomia）是一种急性或亚急性起病的周围性自主神经功能障碍性疾病。病因尚不明确。可能与以下因素有关：① 周围神经自身免疫功能障碍，国内外学者腓肠神经活检显示，本病有髓鞘纤维及无髓鞘纤维均明显减少，伴轴突变性，病变主要发生在小纤维，与炎性脱髓鞘表现相符。另部分患者合并周围神经感觉、运动障碍，脑脊液蛋白定量增高，细胞数正常，预后良好。故有人认为本病为格林－巴利综合征的特殊类型。② 病毒感染。近年发现某些嗜神经病毒对自主神经节及节后纤维的直接侵害，可能是导致本病的重要机制。Besnard 等（2000）报道一例以肠梗阻为主要表现的患者，用 PCR 方法检测出血及脑脊液中 EB 病毒均阳性，进一步用 RNA 探针原位杂交方法检测出位于小肠肌层、肠系膜淋巴结及胃部的 EB 病毒。本病病理改变主要是在后根神经节及邻近神经根、周围神经。表现为神经元消失、节内胶原纤维增生、脱髓鞘、轴突变性等。

急性或亚急性起病，青年多见，有报道儿童起病约占 50%。部分病初有上呼吸道感染或其他病毒感染史，症状包括交感神经及副交感神经两方面。表现为直立性低血压、晕厥而心率正常，心律失常；瞳孔不等大、对光反应及调节反应消失；局限性或全身性出汗减少或无汗；唾液腺、泪腺、口咽及鼻腔腺体分泌障碍致眼、鼻、口干燥，味觉丧失；胃肠蠕动障碍致麻痹性肠梗阻、恶心、呕吐；膀胱逼尿肌麻痹致尿潴留等。少数伴周围神经运动或感觉障碍，出现肢端麻木、无力、腱反射减弱或消失，电生理检查示感觉及运动传导速度降低。部分脑脊液蛋白增高，细胞数正常。

依据急性全自主神经功能不全的症状及体征，药物试验如肾上腺素点眼试验、发汗试验、立毛反射及肾上腺素试验等提示交感神经及副交感神经节后纤维损害，诊断并不困难。本病临床少见，主要应与糖尿病、格林－巴利综合征、酒精中毒等继发的自主神经障碍性疾病及干燥综合征、胃肠道器质性病变所致肠梗阻等相鉴别。治疗可用激素类药物。病情严重者有报道（Mericle，1997）应用免疫球蛋白静脉注射，治疗效果显著。本病预后良好，一般 1～2 年缓解。极少数可因麻痹性肠梗阻、营养不良而死亡。因此，急性期应注意对症处理，及时导尿、肠外营养、静脉补充维生素等均有促进功能恢复的明显效果。

（孙　琳）

第二节　雷诺现象

雷诺现象（Raynaud phenomenon，RP），是一种以阵发性肢体末端皮肤发白、紫绀及潮红为特点的肢端小动脉痉挛性疾病，多由受凉或情感因素诱发。临床分为原发性雷诺现象

（雷诺病）及继发性雷诺现象。前者病因不明，约占50%左右，部分有家族史，可能与遗传有关。后者多因系统性疾病引起，最常见于系统性硬化症，其次为系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、干燥综合征、多发性肌炎，另还有高血压、糖尿病、腕管综合征、偏头痛等。交感神经系统功能紊乱致指（趾）端小动脉舒缩功能异常可能与发病有关。另外，各种原因所致血液黏稠度增高、血小板聚集性增加、内皮细胞受损致内皮素增高、一氧化氮降低及各种继发性免疫异常均可能参与本病的发生与发展。国外一组雷诺病研究（Gasbarrini A，1998），发现多数与幽门螺绕杆菌感染有关，应用抗菌素治疗后，有效率为80%。病理早期无异常，后期小动脉内膜增厚、管腔狭窄、闭塞甚至血栓形成，伴局部组织营养障碍，严重者溃疡坏死。

女性多见，发病年龄20~30岁，继发性者可延长至老年，起病缓慢，以上肢多见，好发于冬季。寒冷或受凉为主要诱发因素，部分可因情感变化而诱发。典型发作过程为：受寒冷后肢端小动脉对称性痉挛，致双侧手指（趾）苍白，少数疼痛及麻木，继而转为青紫，伴局部发凉、针刺样疼痛，数分钟后因血管扩张充血，皮肤变为潮红，渐转为正常颜色。发作时将患处浸入温水可迅速缓解。发作突然，每次持续数分钟~几小时，每日可有数次。将指（趾）浸入4℃冷水中1分钟，多数可诱导发作。桡动脉、尺动脉、足背动脉及胫后动脉搏动均正常。

诊断主要依靠典型的发作史，对继发性者应常规行血沉、抗核抗体、抗“O”、类风湿因子、抗DNA抗体、免疫球蛋白等检查以寻找病因。指动脉造影可显示动脉管腔狭窄程度及内膜粗糙程度，分别在发作前后做，可显示血管痉挛及缓解状况。另甲皱微循环检查可见毛细血管数目减少、扭曲，严重者毛细血管扩张，形态不规则，管襻内血流缓慢，甚而停止。治疗应戒烟，并注意保暖。钙通道拮抗剂最常用，首选药物为硝苯地平，剂量10~20mg，口服，每日3次。此外，可给予扩张血管、改善循环药物托拉苏林、盐酸丁洛地尔、利血平、前列腺素等。病情严重、药物治疗效果不满意者，可采用手术治疗，上肢病变行T_2交感神经根切断术，下肢病变行腰交感神经根切断术。近年有学者行肢端动脉外膜剥离交感神经切除术，对部分患者疗效明显。

（孙 琳）

第三节 红斑性肢痛症

红斑性肢痛症（erythromelalgia，EAM）是一种以肢体末端阵发性潮红、烧灼痛及皮温升高为特点的血管扩张性疾病。最常并发于血小板增多症及真性红细胞增多症。病因尚不十分明确。研究发现，本病患者血小板存活时间缩短，伴血浆中β球蛋白、血栓调节素增高，经阿司匹林治疗后，上述指标均恢复正常，故目前认为血小板异常聚集、激活导致小动脉炎症、血栓形成是其主要病因。另本病发生可能与肢端血流动力学紊乱致血管异常灌注有关，近期有学者发现病变局部有动静脉分流现象。有人甚至提出本病发生可能与雷诺现象有相似之处（Cohen 2000）。病变区病理改变为在非特异性炎症基础上出现小动脉肌纤维增生、血栓闭塞。

多在儿童或成年起病，主要表现为发作性一侧或双侧肢体远端即足趾、手指、足底、手掌部位剧烈的灼痛、皮肤潮红肿胀、皮温增高，尤以下肢明显，发作持续数分钟、数小

时或数日，多数 8～9 小时。环境温度升高、运动、行走、长时间站立或情绪激动易诱发，冷敷、休息或抬高患肢可使症状减轻。夜间发作次数较多，因此患者常把双脚放在被子外面。女性可合并月经失调。发作时轻压局部皮肤，红色可消退。足背动脉及胫后动脉搏动增强。少数出现肢体远端感觉障碍。小剂量阿司匹林能够特异而快速地减轻或消除疼痛。血液流变学：部分示血小板黏附性增强、红细胞变形能力降低、血沉增快。本病临床表现与红热痛（erythermalgia）基本相似，应注意鉴别（戚晓昆等　2001），原发性红热痛多发生于儿童或青少年，有家族遗传史，有报道基因定位在 2q31－32。继发性红热痛多合并原发性高血压、糖尿病、多发性硬化、传染性单核细胞增多症、系统性红斑狼疮等，少数为药物的副作用。本病与红热痛的明显区别在于对阿司匹林的反应性，后者对该药基本无效。另外，本病还需与血栓闭塞性脉管炎、雷诺现象、下肢静脉炎等相鉴别。一般应注意休息、避免久站及穿太厚或不透气鞋袜，发作时抬高下肢、局部冷敷。药物首选阿司匹林，75～100mg/d，分 1～2 次口服，可显著减轻症状。疼痛严重者可试用卡马西平或其他止痛药。另可给予血管调节剂、5－羟色胺阻断剂、低分子右旋糖酐等缓解症状。严重者可行交感神经阻滞术或切断术。

（孙　琳）

第四节　肢端发绀症

肢端发绀症（acrocyanosis）是一种以持续性指（趾）远端紫绀、皮肤温度降低为主要特点的血管舒缩功能障碍性疾病。分为原发性与继发性，前者可能与遗传有关。后者常继发于真性红细胞增多症、糖尿病、闭塞性脉管炎、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、慢性阻塞性肺气肿、恶性肿瘤及某些病毒感染性疾病。发生机制为遇冷时，肢端小动脉由于交感神经兴奋性高致持续性收缩，继发毛细血管及乳头下静脉扩张，血流缓慢，氧释出量增大，呈现紫绀现象。国外学者用冷水试验激发本病发作（Mangiafico　1996），发现血浆内皮素水平显著升高，持续达 90 分钟，推测本病发生可能合并内皮细胞受损，其持续发绀状态可能与内皮素导致的持续性血管收缩有关。

各种年龄均可发病，青年女性占多数。表现为四肢末端受凉后颜色变紫、发凉或湿冷、多汗，手指较足趾更易出现，症状多呈持续性，无麻木及疼痛，在温暖环境或按摩后发绀程度可稍减轻，但不完全消失，情绪激动或遇冷后加重。无肢端溃疡、坏死等营养障碍性改变。

诊断主要依靠临床表现，应常规作系统性检查，排除各种原因所致继发性肢端发绀症。并需与雷诺现象、血栓闭塞性脉管炎相鉴别。本病预后良好，仅需局部保暖，不必用药治疗。继发性者，以治疗原发病为主。

（孙　琳）

第五节　灼性神经痛

灼性神经痛（causalgia）是指周围神经损伤后，发生于富含交感纤维的神经支配区域内的持续性烧灼样疼痛。多见于正中神经、胫神经的不完全离断性损伤，亦可见于坐骨神

经主干和臂丛神经。发生率2%~11%。常见病因为外伤、神经嵌压、化学性刺激等。发病机理不清，可能与受损神经水肿、炎症、缺血及髓鞘脱失有关。当由下丘脑交感神经中枢向效应器发出的冲动经过受损神经时，在损伤处与周围感觉神经纤维发生短路，导致兴奋冲动的叠加而回传至丘脑和大脑皮层，从而引起异常疼痛反应。

通常出现在损伤后1~2周，疼痛多在指（趾）尖、手掌、足底，似烧灼样，进行性加重并迅速累及患肢近端，受损肢体对任何刺激均十分敏感，情绪激动、热刺激、强光、噪音、甚而轻触物品均诱发或加重疼痛，患者常将患肢浸入冷水中。伴肢端营养障碍，出现痛觉过敏、多汗或少汗、皮肤充血肿胀、趾（指）甲松脆而缺乏光泽。患者躁动不安、情绪不稳、易激惹。诊断上要依据典型病史及临床表现，需与红斑性肢痛等其他血管性疾病相鉴别。

治疗可选用解热镇痛药如阿司匹林、氯硝安定等，疼痛严重者可用强痛定100mg，肌内注射。另可用卡马西平控制疼痛，初始剂量为0.1g，2次/日，渐加量至疼痛停止，每日最大用量一般不超过0.6g，有效剂量维持2~3周后，渐减量，再用小剂量维持。亦可联合应用维生素B族、交感神经抑制剂如罂粟碱、物理疗法、神经节或神经干封闭等减轻症状。若上述治疗无效，可采用神经束膜切开减压术。

（孙 琳）

第六节 血管神经性水肿

血管神经性水肿（angioneurotic edema）是指以发作性出现的局限性组织水肿为特征的自主神经功能紊乱性疾病。多发生在皮肤、皮下组织或黏膜，少数可累及内脏、关节、肌腱或脑膜。病因不清楚。多数认为某些原因引起的交感神经传出功能减退或副交感功能亢进，致皮下或黏膜下小血管扩张、渗透性增强，从而使液体由血管进入周围疏松组织形成局限性水肿是主要发病基础。部分与过敏有关，感染、药物、食品、接触某些致敏物质等引起机体变态反应，释放组织胺及其他物质，导致血管扩张，出现急性局限性水肿，又称Quincke水肿。本病少数有家族遗传史，呈常染色体显性遗传，又称遗传性血管性水肿。

各种年龄均可发病，青年最常见。急性起病，几分钟至几十分钟达高峰，主要表现为皮下组织疏松区如眼睑、口唇、头皮、指（趾）端、前臂等部位皮肤紧张发亮、边界不清，大小不等，无疼痛，少数有轻度痒感。触之坚实有弹性，无压痕，皮温不高。脊髓受损所致者，其水肿部位与病灶节段有关，颈段或上胸段脊髓侧角病变，水肿多在头面部；中胸段病变，水肿多在躯干上部及上肢；下胸部及上腰段病变，水肿多在躯干中下部及下肢。若水肿发生在咽喉部黏膜，可出现声嘶及吞咽、呼吸困难，严重者窒息死亡。此外，本病可累及视网膜、球结膜、关节腔、消化道、肾脏、脑组织等出现视物模糊、突眼、恶心、呕吐、蛋白尿、头痛、头晕、精神异常、癫痫发作等相应症状。每次一般持续2~3天，最长可达数十天，发作后不留痕迹，可反复发作。遗传性血管性水肿者多在幼儿期发病，呼吸道及消化道受累相对常见。

诊断主要依据病史及临床表现，应与内脏疾病所致水肿、硬皮病、面肿型皮肤恶性网状细胞增生症等相鉴别。治疗可采用抗过敏疗法，给予盐酸苯海拉明、扑尔敏、异丙嗪等。有人主张口服强的松30mg，1次/d，连续3~7天。严重者给予氢化考的松200mg，静

脉滴注。伴喉头水肿时，应立即皮下注射1:1 000肾上腺素0.5~1ml，若无效，立即行气管切开术。

（孙　琳）

第七节　高血压间脑综合征

高血压间脑综合征（hypertensive diencephalic syndrome）又称Page综合征，1935年由Page首先报道。主要以发作性血压升高伴皮肤红斑、心动过速等不同程度自主神经功能紊乱为临床特点。病因不明确。丘脑下部多种疾病如肿瘤、炎症、血管病、变性病等，均可导致本病发作。

各种年龄均可发病，中青年女性最多见，主要症状为不明原因、突然发作的血压显著性升高，伴头痛、头晕、心动过速、多汗、焦虑、烦躁等交感神经功能亢进表现，少数出现腹泻、肠鸣音亢进、尿频、流涎、痰多、神经性喘息，严重者呼吸困难。每次发作持续数分钟，轻者数日发作1次，重者一日可发作数次，发作间期多数患者血压仍不稳定。本病另一特点为阵发性面、颈、上胸部皮肤发红、多汗、伴四肢麻木、皮温低。部分伴月经失调、低热、失眠或睡眠增多。神经系统检查一般无阳性体征。继发性者，可出现与原发疾病相应的症状或体征。

诊断主要依据临床表现，对可疑患者行组织胺诱发试验，即皮下注射组织胺0.25mg，诱导出发作者为阳性。常规行颅脑CT及MRI、脑电图等检查寻找原发灶，排除其他疾病所致高血压。并注意与其他以发作性血压升高为首发症状的疾病如间脑性癫痫、嗜铬细胞瘤等相鉴别。治疗应针对原发病，不明原因者对症处理。

（孙　琳）

第八节　进行性面偏侧萎缩症

进行性面偏侧萎缩症（progressive hemifacial atrophy）又称Parry-Romberg病，是一种慢性进行性半侧面部组织萎缩性疾病。少数病变范围累及肢体或躯体，称为进行性半侧萎缩症。病因不明确。多数认为与交感神经功能障碍有关，各种原因所致交感神经受损，引起面部组织神经营养障碍，最后导致面部组织萎缩。近年研究发现，部分患者常并发错构瘤、先天性动脉瘤、脑发育不全等，推测遗传因素致胚胎发育异常可能与本病有关。另外，本病少数可继发于某些感染如脊髓灰质炎、外伤、内分泌功能异常、自身免疫性疾病等。活组织检查示皮肤乳头层萎缩、真皮及脂肪组织纤维化并淋巴细胞及浆细胞浸润、肌纤维横纹减少。另有报道（Henta　1999）面神经纤维萎缩及空泡变性，电镜下可见轴突变性。

好发于20岁前的青少年，偶见1岁内发病，女性多见。起病隐袭，缓慢进展。首发症状多为一侧面颊、额等处皮肤干燥，色素增多或减少，少数表现为癫痫发作，部分以面颊部疼痛或感觉障碍起病。渐出现面部皮肤、皮下组织、肌肉、骨骼的萎缩，多数始发于眶、颧部，且病变多为条状并与中线平行，患处皮肤变薄、干燥，与正常皮肤有明显的分界线。有时伴眉毛脱落、眼球内陷、葡萄膜炎、继发性青光眼，严重者出现前额、眼眶、

耳部、颧部、颊部、舌部、牙龈等组织萎缩。部分随病程进展，累及病变侧肢体和躯干出现肢体变细变短、乳房变小、腋毛变稀少、脏器变小等，但肌力正常。有的萎缩越过中线，侵及对侧肢体，称为交叉偏侧萎缩。X线片示病变侧骨质变薄、缩小、变短。MRI或CT示病变侧骨骼、脏器、大脑半球等萎缩性改变。

诊断依据本病特殊的面部形态及影像学改变，需与局限性硬皮病、脊髓空洞症、肌萎缩侧索硬化症、肌营养不良等疾病相鉴别。本病通常呈自限性，病情发展至一定程度后，便不再进展。目前无有效治疗方法，严重者可行整形美容手术。

（孙　琳）

第九节　多 汗 症

多汗症（hyperhydrosis）是指在非生理出汗状态即非高温环境、非大运动量及非药物干预下的排汗增多。通常分为原发性多汗症及继发性多汗症。前者多发生于情绪激动、精神紧张时，由于大脑皮层过度兴奋，促使下丘脑泌汗中枢兴奋性增高，导致大量排汗，一般表现为全身对称性多汗。后者常继发于某些系统性疾病如低血糖、甲状腺功能亢进、休克、结核病、肥胖症、剧痛、慢性铅、砷中毒等，某些神经系统疾病如帕金森病、脑血管病、脑炎，可致病灶对侧偏身多汗；脊髓横贯性损伤早期，病损平面以下多汗，严重损伤则无汗；某些脊髓病变如肿瘤、炎症、血管病、脊髓空洞症等，若刺激胸腰段脊髓侧角或交感干，则相应支配部位皮肤节段性多汗，胸髓1～4节受损，同侧头、面及颈部多汗。胸髓4～7节受损，同侧上肢多汗。胸7～腰2节受损，同侧躯干及下肢多汗；周围神经刺激性病变，致其相应支配区皮肤多汗。另有一种先天性多汗症，表现为手掌、足底及腋下多汗，多与某些遗传性疾病并存，可能与遗传有关。

原发性者常于少年起病，青春期加重，精神紧张、运动、进食刺激性食品为主要诱因，表现为手掌、足底、腋下、前额等部位对称性多汗、湿冷，严重者肢端持续性流冷汗。常伴毛囊炎、汗疹、臭汗症而影响正常生活，神经系统查体无明显阳性体征。继发性多汗症与其基础疾病的部位及性质有关，多伴其原发病的某些特异性症状。本病诊断主要依靠病史，应积极寻找病因，特别对急性出现的多汗患者，需常规进行全面的系统检查及神经系统检查以发现原发病。

治疗主要应祛除病因，原发性者避免诱发因素，可适当给予镇静剂如安定、β受体阻断剂及抗胆碱能药物如阿托品等。局限性多汗者，可用3%～5%甲醛溶液局部擦拭，或用0.5%醋酸铝浸泡四肢远端。严重患者可行交感神经切断术或消融术。

（孙　琳）

参 考 文 献

1. 戚晓昆，朱克．红斑性肢痛症及红热痛的诊断和治疗．中华神经科杂志，2001，34:43
2. 黄旭升．雷诺现象及雷诺病．见：朱克主编．自主神经系统疾病．北京：人民军医出版社，2001. 96～98
3. 祁学文．高血压间脑综合征．见：祁学文主编．自主神经疾病．济南：山东科学技术出版社，1996.

222 ~ 224

4. Besnard M, Faure C, Fromont – Hankard G, et al. Intestinal pseudo – obstruction and acute pandysautonomia associated with Epstein – Barr virus infection. Am J Gastroenterol, 2000, 95:280

5. Mericle RA, Triggs WJ . Treatment of acute pandysautonomia with intravenous immunoglobulin. J Neurol Neurosurg Psychiatry , 1997, 62:529

6. Gasbarrini A, Serricchio M, Tondi P, et al. Raynaud's Phenomenon and Helicobacter Pylori Infection. International Journal of Angiology, 1998, 7:307

7. Cohen JS. Erythromelalgia: new theories and new therapies. J Am Acad Dermatol , 2000, 43:841

8. Mangiafico RA, Malatino LS, Santonocito M, et al. Plasma endothelin – 1 concentrations during cold exposure in essential acrocyanosis. Angiology , 1996, 47:1033

9. Henta T, Itoh Y, Tajima S, et al. Axonal degeneration of peripheral facial nerve in a patient with progressive hemifacial atrophy. Plast Reconstr Surg, 1999, 103:1700

第三十八章　酒精中毒与神经系统疾病

第一节　概　　述

一、酒精的药理学和代谢

乙醇是各种酒精性饮料的活性成份。另外，白酒含有乙醚，乙醚可使酒味醇美，但无重要的药理特性；其他还含有一些不纯物，如戊基乙醇（燃烧油）和乙醛，这些物质作用类似乙醇但毒性更强。

（一）吸收、分布和排泄

酒精通过胃肠道吸收，约有25%在胃部，其他的通过上部小肠吸收。牛奶和脂肪阻碍酒精吸收，水可加强酒精吸收。男女之间也有不同，同样饮酒后，女性血液酒精浓度比男性高等，这是因为由于女性胃黏膜的酒精脱氢酶活性低，酒精在胃的“第一通路”代谢降低。酒精主要随血浆进入机体的各个器官以及脑脊液（CSF）、尿液、肺泡，这些部位的酒精浓度与血液中的浓度呈常数关系。酒精主要通过氧化代谢，仅10%以原型从尿液、汗腺和呼吸排出。酒精氧化所释放的能量（7cal/g）像其他碳水化合物代谢产生的能量一样完全被利用。然而，来自酒精的热卡不能同时提供蛋白质和维生素等营养素，不能用于修复组织损伤。因此，慢性饮酒者如不适当摄入蛋白质，肌肉体积会缩小，其他组织会受损害。

（二）乙醇和乙醛的代谢

除了在胃壁被乙醇脱氢酶分解外，所有摄入的酒精由门脉系统进入肝脏，在此有数种酶系统（位于肝细胞的不同亚群）可分别氧化乙醇成为乙醛。其中最主要的是乙醇脱氢酶和它的同功酶，负责体内80%～90%的乙醇氧化，此酶存在于肝细胞的可溶性组份中，需要烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（NAD）作为辅助因子，在此酶的作用下，乙醇氧化反应生成乙醛同时NAD转化为NADH；第二个途径涉及位于过氧化体和线粒体的分解酶；第三个途径是利用主要位于内质网微粒体内的“微粒体乙醇氧化系统”（MEOS）。MEOS依赖于还原的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸化，在正常情况下对乙醇分解代谢的作用不大，但与慢性酗酒者乙醇代谢率增加有关。

乙醛分解的具体过程仍不清楚，很可能是经醛脱氢酶转化为乙酸，这一反应，主要发生在肝细胞线粒体内，也需NAD为辅助因子；另一可能是乙醛转化为乙酰辅酶A（CoA），同时产生乙酸。乙酰辅酶A和乙酸（酒精在肝脏的最后产物）通过正常途径最终释放出二氧化碳和水。

乙醛能产生数种单纯乙醇所不能产生的独特作用，推测这些作用可能是酒精毒和成瘾的原因。饮酒后易出现潮红的个体（中国人、日本人和其他亚洲人）与“非潮红”者乙醛代谢不同，而不是乙醇代谢有异。潮红反应是因为醛脱氢酶活性不足。东方人酒精中毒发

生率低与潮红反应有关。

醛与某些胺结合（去甲肾上腺素、肾上腺素和5-HT）可形成生物碱，这些生物碱的分子结构与数种高成瘾性的植物生物碱，如吗啡相同。正是因为这种相同性，有人认为乙醇成瘾与酒精代谢所生成的乙醛转化为生物碱有关。酒精成瘾和鸦片依赖具有共同的生化通路引起人们的兴趣，但临床观察和药理学资料不支持这一观点。

有一些重要的理由可以认为乙醛在酒精中毒中不起重要作用，酗酒成瘾的主要因素是乙醇本身，而并非是它的代谢产物。乙醛代谢率很快，远远超过乙醇氧化成乙醛的速度，因而，既使在血液酒精浓度很高时，乙醛的浓度仍然很低。还有，血液乙醛水平保持稳定，不随酒精中毒征象的消长而变化。因为在动物大剂量的乙醛才能产生中毒作用，在人类如此低的乙醛浓度不可能产生严重的毒性作用。没有在胃壁和肝脏氧化代谢的酒精很快分布于各种组织和体液，对组织功能的影响取决于血液中乙醇的浓度。在此仅讨论对神经系统的影响。

二、乙醇对神经系统的药理和生理作用

与一般的麻醉剂相似酒精直接作用于神经细胞膜，这类物质像巴比妥类一样是脂溶性的，通过溶解细胞膜与细胞膜的脂蛋白相互作用而产生效应。酒精是CNS的抑制剂而不是兴奋剂，一些酒精中毒的早期症状提示大脑兴奋，如喋喋不休、攻击性、过分活跃和大脑皮层电兴奋增加等，这是因为正常情况下调节大脑皮层活动的皮层下某些结构（可能上部脑干的网状结构）被抑制的结果。同样早期腱反射活跃可能反映高级抑制中枢对脊髓的运动神经元的短暂性失控。然而，随酒精量的增大，抑制作用扩展至大脑、脑干和脊髓神经细胞。

酒精不同程度地影响各种运动功能，包括简单的站立、讲话、眼球运动和高度精密、复杂的运动技能。运动变得缓慢而且不准确、唐突，因此不能胜任技能性工作。

酒精还通过干扰感知速度和持续性脑力活动而损害智能。学习过程缓慢、效果差，易形成词和数字的过多联系。集中和持久注意力的能力降低。患者不能全面的考虑问题而将问题简单化。最终，酒精损害判断力和识别力以及所有的思维和推理能力。

Miles在很多年以前，在非成瘾人群中建立了一血液乙醇与功能损害程度的量表关系。当血液乙醇浓度为30mg/dl时，可出现轻度的欣快；在50mg/dl时出现轻度共济失调；在100mg/dl时共济失调明显；在200mg/dl时出现意识混乱，智能活动水平降低；在300mg/dl时患者呈木僵昏迷状态；达到1 000mg/dl时呈深麻醉状态，有致死的可能。

长期慢性酗酒造成神经细胞慢性损害，神经突触减少、神经元脱失。

三、耐　受

习惯性饮酒可使酒量增大从而使酒精作用降低，这是慢性酗酒者大量饮酒而无明显醉酒迹象的原因。在短期酒精暴露后，神经系统能够调节适应酒精的存在。因此，如果血液中乙醇的浓度升高非常缓慢，既使浓度达到很高，也很少出现症状。反过来说，乙醇的血液峰值上升越快，中毒的程度越重。如前面所指出的，影响这种快速适应性的重要因素不是血液中乙醇的浓度，而是乙醇在身体存在的时间长短。

对酒精耐受的潜在机制的认识刚刚起步。酗酒者一定程度的耐受用乙醇代谢增强似乎

不能解释，神经元对乙醇适应程度增加可能是更好的解释。如前所述，乙醇对于细胞膜有很强的生理、生化作用。乙醇在脂质双层溶解脂质，使液体状脱脂质比例增大，胶质比例减少。这一过程使其他膜结构特别是蛋白质紊乱。有人提出，乙醇像吸入性麻醉剂通过“液化膜结构”而产生中毒性作用。随着神经细胞膜耐受的发展，对乙醇的液化作用具有抵抗力。乙醇对调节离子通道，特别是氯和钙通道的细胞膜受体系统的作用也同样重要。

慢性给予乙醇可使神经细胞膜的钙离子通道数目增加；另外，在慢性给予乙醇的期间给予钙离子通道阻滞剂可防止神经元钙通道增加和酒精耐受的产生。

产生酒精中毒和耐受的分子生物学机制远比以上讨论的复杂。目前对于与产生酒精中毒、酒精耐受和酒精成瘾更为密切的细胞内信使正在研究之中。

四、神经系统酒精性疾病分类

滥用酒精给现代人类社会带来诸多问题，无论是文学作品还是科学文献都反复强调了这些问题的严重性。尽管少量合理饮酒对人体可能有一定益处，但确已证实无节制地大量饮酒对人体许多器官系统均有很大的损害作用，而神经系统是其致病的主要靶器官之一。有许多神经系统疾病与急性或慢性酒精中毒有关，这类疾病的共同之处当然是酒精滥用，但酒精造成神经损伤的机制在不同的疾病中各不相同。根据已知酒精所产生病理作用的机制将酒精性类疾病分为以下几类：

1. 急性酒精中毒　单纯醉酒、复杂性醉酒、病理性醉酒。
2. 禁酒或戒断综合征　震颤、妄想、抽搐、谵妄性震颤。
3. 继发于酒精中毒的神经系统营养不良性疾病：

(1) Wernicke - Korsakoff 综合征
(2) 多周围神经病
(3) 视神经萎缩（烟 - 酒性综合征）
(4) 糙皮病

4. 与酒中毒有关发病机制不明确的疾病：

(1) 小脑变性
(2) Marchiafava - Bignami 病
(3) 脑桥中央髓鞘溶解症
(4) 酗酒性心肌病和肌病
(5) 酗酒性痴呆
(6) 脑萎缩

5. 胎儿酒精综合征
6. 肝硬化和门脉综合分流所致的神经系统疾病：

(1) 肝性木僵和昏迷
(2) 慢性肝脑变性

（陆　伟）

第二节　急性酒精中毒

急性酒精中毒（acute alcohol intoxication）俗称醉酒，是因一次大量饮酒或酒精饮料而引起的中枢神经系统兴奋或抑制状态。表现不同程度的振奋和激动，失去约束力、行为异常、多语和发音不清、运动和步态失调、激越、困倦以及在严重的患者出现木僵和昏迷。

一、单纯性醉酒

一般来说，急性酒精中毒根据其表现可分为两期，即兴奋期和抑制期。在急性中毒后尚可有较长时间的不适，称为延续效应。

（一）兴奋期

患者精神兴奋，面色发红，自感舒适，爱交际，说话滔滔不绝。且情感不稳定，或喜或怒，或悲或忧，有时产生敌对或攻击情绪。或出现行为异常，如原有的性格改变、判断力受损，以致自信能力增强。同时伴有动作笨拙，不能保持身体平衡，步态蹒跚。语言含糊不清，若此时开车可以发生危险。

（二）抑制期

当饮酒量再增加，即刻进入抑制期。患者转入昏睡，面色苍白，皮肤湿冷，口唇微紫。瞳孔散大或正常，呼吸缓慢有鼾声，脉搏快速。可呈木僵和昏迷状态。若延髓中枢受抑制可致呼吸麻痹而死亡。

酒精中毒的症状是酒精对大脑和脊髓的抑制性作用的结果。就这方面而言，酒精对神经细胞的作用方式与全身性麻醉相近似，但又与后者不同。酒精产生麻醉的量和造成的呼吸抑制的危险剂量范围比较窄，容易出现呼吸抑制，从而增加了酒精中毒急症成分。应注意巴比妥类和其他镇静催眠药可加强酒精的抑制作用。

（三）延续效应

乙醇对脑和胃有强烈的毒性，而醛类化合物的毒性作用更强。一次醉酒之后有较长时间的头痛、头晕、失眠、震颤、胃部不适和恶心。有时表现有精神迟钝和轻度共济失调。这些症状一般短暂，严重者可持久存在。

二、病理性酒精中毒

偶尔过量饮酒表现兴奋作用而非镇静作用。过去将这种反应称为病理性或复杂性中毒，也称为急性酒精性妄想状态。因为所有中毒都是病理性的，因面有人认为称之为非典型或特异性反应性酒精中毒更为合适。不管怎样，病理性中毒-一术语仍然广泛应用。本综合征无明确的界限。以往将各种谵妄震颤和癫痫现象以及精神性和犯罪行为不加区别地包括在内。目前这一术语一般指突发性、盲目性发怒伴有攻击和破坏性行为。患者常常难以制服，发作常以深睡眠而终止。睡眠可是自发的或镇静药物作用。醒后患者对事件无记忆力。轻度的患者表现为饮一定量的酒后，重复地表现一些粗俗的社会行为，这种反应也可见于少量饮酒后，但一般饮酒量起关键性作用。

病理性中毒与多种因素有关，其中共认的有个体对酒精的敏感性（对酒精特异体质反应）、有脑外伤或其他脑部疾患存在、有潜在性“歇斯底里或癫痫性发作体质或社会逆反

心理”。

病理性或特异性酒精中毒的诊断具有重要的法律意义，因为公众和法律认为酒精中毒或通常类型的醉酒的个体应对其饮酒后造成的后果负责，而病理性酒精中毒在一段时间内呈精神失常状态，对所作不负法律责任。需与病理性酒精中毒鉴别的主要疾病是颞叶癫痫，后者表现有突发性暴怒、暴力行为。

三、酒精性一过性记忆力缺失

指醉酒后一段时间内虽然患者神志清楚，行为表现、逻辑思维正常，但醒酒后对这一段时间的经历无记忆力。几项观察表明，短期（贮存）记忆受损而即时和长期记忆无障碍。这些特征与短暂性记忆力缺失有相似之处。

这种记忆力缺失的本质和意义不清。有些精神病学者否认记忆丧失的情况，认为这种一过性记忆缺失是一种“诈病”形式；另一些则认为是为防止对痛苦性记忆力有意识的感知的一种抑制状态。以上观察点纯粹是推测性。普遍认为一过性记忆力缺失的出现是酒精依赖产生的早期和重要提示。一过性记忆缺失可出现在酒精中毒过程中的任何时候，甚至可出现在第一次饮酒时，因此可发生于非酗酒者。

四、诊断和治疗

酒精中毒体征易于辨认。多数中毒的诊断和处理不难。另一方面，对酒精所致的昏迷可能有鉴别诊断的困难。应该强调指出不能仅靠面部潮红、木僵和酒精气味来诊断酒精性昏迷，应该详细检查，排除其他致昏迷的原因。

轻到中度的中毒无需特殊治疗。酒精性木僵也是一种相对短暂、自我限制的状态；如果生命体征正常，无需特殊治疗措施。病理性中毒需要进行监护，肠道外给予安定（5～10mg）或氟哌啶醇（2～5mg），必要时30或40分钟后重复。

酒精中毒性昏迷为急症情况。治疗的主要目的是防止呼吸抑制和因此造成的并发症。应该尽快地降低血液酒精的水平，但是果糖、胰岛素和葡萄糖对此没有实际价值。兴奋剂如苯丙胺和各种咖啡因和印防己毒素的混和剂是酒精的拮抗剂，具有较强的皮层刺激和全面的神经系统兴奋作用，但这些兴奋剂不能促进酒精的氧化。血液酒精浓度极高（7 500mg/dl）的昏迷患者应考虑血液透析。对伴有酸中毒或近期摄入过甲醇或乙烯甘露醇的患者给予葡萄糖时，应同时补充维生素 B_6 和其他 B 组维生素。近年来阿片受体拮抗剂纳络酮也被用于急性酒精中毒的救治，一般用法为0.4～0.8mg 肌注或溶于5%的葡萄糖溶液中静脉注射，能够重复使用，直到患者清醒。该药的使用提高了生存率，减少了并发症，缩短了昏迷的时间。

五、甲、戊、异丙醇和乙烯甘露醇

其他醇类中毒较乙醇相对罕见。戊醇（挥发油）和异戊醇是工业用溶剂，用于生产清漆、亮漆以及药物生产；另外，异戊醇还用作清洗酒精，摄入或吸入这些物质可造成中毒。其作用与乙醇相似但中毒性更大。

（一）甲醇（木醇）

甲醇氧化成为甲醛和甲酸的过程比较缓慢，因此中毒的征象常在数小时后甚至一天或

更长后出现。大部分毒性作用与乙醇相同，但严重的甲醇中毒可造成严重的酸中毒，破坏视网膜神经节细胞，引起盲点和不同程度的失明，非反应性瞳孔扩大和视网膜水肿，双侧豆状核变性，CT扫描可显示变性。存活者可遗留失明和帕金森综合征。治疗最重要的措施是静脉给予大量碳酸氢钠。因甲醇氧化率较慢透析有辅助作用。

（二）乙烯甘露醇

一种脂肪醇，是正常的工业用溶剂，是抗冻剂的主要成分，后者可被酗酒者饮用，造成严重的后果。开始患者仅表现为醉酒状，随后很快出现严重的意识混乱、惊厥和昏迷。其他严重特征有酸中毒和脑脊液淋巴细胞增高。代谢性酸中毒是由于乙烯甘露醇在乙醇脱氢酶的作用下转化为羟基乙酰所致。引起肾脏中毒的原因不清，可能是由于从羟乙酸盐形成苯酸盐的过程中，苯酸盐结晶沉淀的结果。尿中、有时脑脊液中出现苯酸盐结晶可帮助诊断。乙烯甘露醇中毒的治疗包括血液透析、静脉注射碳酸氢钠和乙醇，后者作用为酒精脱氢酶的竞争底物。这种治疗方式并不令人满意。

一些从急性肾脏损伤及代谢性中毒恢复的患者常遗留多发性脑神经受损，特别是第Ⅶ和第Ⅷ脑神经，在乙烯甘露醇摄入后6～18天后出现，是因苯酸盐结晶沿神经穿入蛛网膜下腔部位沉淀所致。

（陆　伟）

临床病例讨论

病历摘要　男性，54岁，因饮酒700克后不醒人事半小时于1997年4月7日入院。既往无高血压、糖尿病史。患者于1997年4月7日中午饮酒约700克，2小时后被家人发现不醒人事，口吐白沫，当时无抽搐及大小便失禁，无高热及大汗淋漓，无烦躁及呕吐。入院查体：体温35.4℃，脉搏110次/min，呼吸26次/min，血压143/75mmHg。深昏迷，压眶无反应，呼吸表浅且不规则，呼气有乙醇气味，周身皮肤无黄染、出血点及蜘蛛痣。双侧瞳孔直径0.4cm，光反射迟钝，球结膜明显水肿，双眼底视乳头水肿，口角无明显歪斜，四肢肌张力低，腱反射消失，未引出病理征，颈软，无明显抵抗感，双肺散在干、湿性罗音，心界不大，心率110次/分，律齐，腹稍膨隆，叩鼓，肠鸣音弱，未扪及包块。

实验室及辅助检查　血常规WBC12.6×10^9/L，血清总蛋白60g/L（正常值60～85 g/L），白蛋白25 g/L（正常值35～55 g/L），总胆红素22.9μmol/L（正常值3～22.0μmol/L），直接胆红素13.9μmol/L（正常值0～8.0μmol/L），间接胆红素9 μmol/L（正常值0～20.0μmol/L），谷草转氨酶128 IU/L（正常值10～42 IU/L），肌酸激酶203 IU/L（正常值40～156 IU/L），乳酸脱氢酶483 IU/L（正常值91～180 IU/L），羟丁酸脱氢酶469 IU/L（正常值100～250 IU/L），血糖5.6mmol/L（正常值3.70～6.16mmol/L）；颅脑CT平扫未见异常，心电图提示窦性心动过速。

治疗经过　入院后患者病情进一步加重，呼吸状态继续恶化，缺氧紫绀明显，立即给予气管插管，辅助呼吸，同时静脉应用脱水剂降颅压，静脉注射可拉明、洛贝林等呼吸兴奋剂，并给予补充体液、电解质，保肝，抑制胃酸，预防感染等综合处理，患者症状无明显改善，仍处于呼衰状态。遂给予静脉注入纳络酮0.8mg，同时静脉持续点滴纳络酮1.2mg，患者应用纳络酮后半小时呼吸状态明显改善，逐渐平稳有力，紫绀消失，12小时后神志转清，拔除气管插管。查体：脑神经正常，右侧肢体肌力Ⅳ$^+$级，Gordon征（+），

Babinski 征（+），2 天后复查头颅 CT 未见异常。5 日后查体已恢复正常，血清肌酶检查基本恢复正常。诊断：急性酒精中毒。

讨论 酒精中毒可分为急性和慢性两种表现。急性酒精中毒主要分为：①兴奋期，表现为兴奋、健谈、情绪不稳定、欣快，可有粗鲁行为、攻击行动；②共济失调期，表现为言语含糊不清，眼球震颤，视力模糊，复视，行动笨拙，步态不稳；③昏迷期，表现昏睡、瞳孔散大、体温下降，严重者进入深昏迷状态，心率快，血压下降，呼吸麻痹而危及生命。慢性酒精中毒对神经的损害主要表现为 Wernicke 脑病、Korsakoff 综合征、酒精中毒性小脑变性、脑桥中央髓鞘溶解、酒精中毒性脑萎缩、酒精中毒性痴呆、周围神经瘫痪等病变。

酒精中毒对神经系统的损害严重而广泛，这是由于酒精中毒时可使血脑屏障的通透性增加。酒精对中枢神经系统的急性毒性作用为先致大脑皮质兴奋，继而皮质下中枢和小脑活动受影响，出现共济失调症状，如不及时救治，最后使延髓血管运动中枢和呼吸中枢受抑制，导致死亡。急性酒精中毒，特别是伴昏迷时机体处于应激状态，使具有阿片样作用的 β 内啡肽释放增加；酒精的代谢产物乙醛在体内与多巴胺缩合成为内源性吗啡衍生物，其活性最强的为 β 内啡肽，进一步加重意识障碍和中枢神经系统的功能紊乱，最终出现呼吸、循环衰竭，导致死亡。

本例患者系一次饮入大量白酒而致急性中毒，应用纳络酮后症状迅速缓解。纳络酮为特异性的阿片受体拮抗剂，纳络酮与阿片受体的亲和力是吗啡的 16 倍，同时纳络酮与阿片受体的亲和力也大于内源性阿片肽。纳络酮脂溶性极高，用药后迅速分布全身，尤以脑、肾、肺、心脏浓度较高，其脑、血比率比吗啡大 12～15 倍，对各型阿片受体亚型均有迅速阻断作用，因此，纳络酮能改善急性酒精中毒引起的意识障碍，解除对中枢神经系统的抑制作用。

本例患者清醒后表现出神经系统定位体征，与急性酒精中毒密切相关。急性酒精中毒导致中枢神经系统损害可能与以下因素有关：①心血管系统损害，造成充血性心力衰竭、心脏附壁血栓形成；②大量饮酒可诱发血栓素 A_2 增加，导致血小板功能亢进和高凝状态；③导致脑水肿；④引起血管痉挛使脑血流量降低等。上述原因均可诱发脑卒中的发生。因此，急性酒精中毒患者的治疗除要迅速催醒及对症治疗外，还要高度警惕，预防脑卒中的发生，防止造成严重神经功能损害。

（林书武）

第三节 戒酒综合征

急性戒酒综合征（acute alcohol withdrawal syndrome）发生在长期（2～3 周以上）大量饮酒，而突然停止饮酒或明显减量时，患者随即产生一系列症状与体征，被称为戒酒综合征或脱瘾症候群。发病机理系因中枢神经系统失去酒精的抑制作用而产生大脑皮层或 β-肾上腺素能神经过度兴奋所致。多发生在已有躯体依赖的酗酒者。

该综合征表现有震颤、谵妄、抽搐、意识混乱、精神运动和自主神经过度兴奋。戒断综合征的每一主要症状都可或多或少地以单纯的形式发生，但常以不同的组合形式出现。

一、震颤及伴随症状

酒精性震颤（alcoholic tremulousness）或称戒酒性震颤（withdrawal tremulousness）是最常见且最轻的戒酒综合征。

（一）发病机理

酒精性震颤的发病机制被认为是戒酒后中枢和周围神经β-肾上腺素能受体过度兴奋所致。即由于交感神经兴奋，血中儿茶酚胺增高，使骨骼肌收缩速率增加，因而干扰了神经-肌肉的传导或肌梭活性，致使这些患者的震颤强度增加。

（二）临床症状

震颤是禁酒综合征最常见的症状，伴有易激惹和胃肠道症状，特别是恶心和呕吐。这些症状常开始于连续数天饮酒后、一次晚上禁酒的次日早晨。饮酒可很快缓解症状，再次停止饮酒后症状复发并且加重。症状持续时间可差别很大，通常持续2周。病情在完全停止饮酒后24～36小时达高峰。

患者具有特征性的临床表现：面部深红色、结合膜充血、心动过速、厌食、恶心、干呕。患者完全清醒，易受惊吓，失眠，注意力不集中，不愿回答问题，对粗暴或威胁的方式可能有反应。患者也可能有轻度的时间定向力障碍，对饮酒期的后几天的事件无记忆力，但无明显的意识混乱，对周围环境和自己病情有良好的认识。

全身性震颤是本病最明显的特征，是一种快速（6～8Hz）、轻重不一、在安静环境下减轻而在运动和情绪紧张时加重的震颤。震颤可很剧烈，以致患者不能自行站立，发音不清，甚至不能自己进食。有时震颤无明显的客观表现，仅患者主诉“体内震颤”。数天后面部潮红、厌食、心动过速和震颤可明显缓解，但过分警觉、易受惊吓、运动性震颤可持续一周或更长。不安的感觉持续10～14天。血液和CSF中去甲肾上腺素及其代谢产物水平升高。

二、幻　觉

震颤型病人常有感知障碍，各种幻觉。患者诉说做梦，恶梦伴有睡眠紊乱，有时病人不能区分是做梦还是真实情景，幻觉和现实混淆不清。熟悉的物体被扭曲或被认为是非真实的东西（幻觉）。根据出现的频率依次为单纯视觉幻觉型、视听混合型、触觉或视觉型。没有证据支持某些视幻觉（如虫子、红色大象）是酒精中毒特异的。实际上酒精中毒的幻觉是广泛的，有生命的较无生命的多。人或动物可以是单一的或成群；可以是缩小或放大的；可以是自然、愉快的也可以是畸形、可怕和恐怖的。

由或多或少单纯性听幻觉组成的酒精性精神障碍是一种特殊类型。Kraepelin称之为嗜酒性幻觉性精神错乱或酒精性精神躁狂。其核心表现为：尽管患者感觉正常，例如患者定向力、反应性正常、记忆力完好，但有幻听。幻听的性质可以是无结构的声音，如蜜蜂嗡嗡叫、铃声、枪击声或敲打声，或者是音乐样的、低调哼唱或聊天。但最常见的声音是人类的声音。声音可直接与患者对话，但更常见于与第三者谈论患者。在大多数情况下，声音是恶意的、指责或恐吓性的，严重干扰患者正常生活。对患者而言，声音是极其真实的。听幻觉（以及视幻觉）的另一特点是患者对幻觉内容的产生相应反应。患者可能为保护自己报警或有反抗入侵的行为，甚至可能企图自杀以逃避声音的恐吓。其持续时间不

等，可以是暂时性的，或在数日内间歇性再发，个别情况下可持续数周或数月。

在幻觉中，多数意识不到幻觉的非真实性。随病情好转，患者开始怀疑其幻觉的真实性，愿意对他人讲述幻觉的情况并怀疑自己是否神志清楚。能够认识到所听到的声音是想象的，如能够回忆精神障碍发作时异常的思想内容是完全恢复的表现。

三、戒断性痫性发作

戒断性痫性发作（alcoholic withdrawal seizures）又称"朗姆酒发作"（rumfits）是酒精戒断过程中（长期慢性酗酒中毒后相对或绝对禁酒）较常见的症状。90%以上的戒断性痫性发作发生在停止饮酒后 7～48 小时，而且在 13～14 小时是发生的高峰时间。在抽搐活动期，脑电图多不正常，但数天后可恢复。

（一）发病机制

戒酒性癫痫的发病机理不清。有人提出各种不同的发病机理，包括低镁血、碳酸血症和其他各种代谢紊乱等均可在癫痫活动期内出现。但这些机理均未被证实，补充镁离子等措施亦不能预防其发作。

（二）临床表现

可表现为一次性发作，但多数情况为突发的 2～6 次发作，有时更多。2%的患者发展成癫痫持续状态，多为大发作，如全身性强直－痉挛性惊厥伴有意识丧失。局灶性发作提示除酒精作用外，有局部病灶存在（多为外伤）。约 30%全身性戒断抽搐发作的患者发展成谵妄震颤状态（有些报道百分比较低），痫性发作是谵妄的前驱症状。

（三）诊断和鉴别诊断

戒酒性癫痫的诊断主要依靠近期的饮酒史和临床表现，一般不难诊断。但应特别注意某些原发性癫痫或外伤性癫痫等也可能因饮酒而诱发，应仔细排除后方能作出诊断。全身性大发作伴有局灶表现的或有局灶性表现的癫痫发作，如精神运动或复杂部分性癫痫和局灶性运动癫痫等，不可能是戒酒性癫痫。脑电图检查有助于鉴别。

慢性中毒期脑波频率降低，停止饮酒后脑电图快速恢复正常；与抽搐活动一致的短暂性失律（棘波和阵发性放电），同样也很快恢复正常。除了在戒断期有短时性失律外，朗姆酒发作患者 EEG 的异常率不比正常人高，而在非酗酒反复癫痫发作的患者，EEG 异常率要高得多。

（四）治疗

目前对戒酒性癫痫应用抗惊厥药物问题尚有不同意见。有人主张大量饮酒后最初 24 小时内，对所有患者都应用苯妥英钠。但多数人主张，如果患者已发生过戒酒性癫痫，只要排除其他原因引起的抽搐，即可观察患者而不给予抗癫痫治疗，因其一般不会再发作。

苯妥英钠对戒酒性癫痫确有防治作用。可先用负荷量：100mg，静注或口服，分 2～3 次给予，相隔 1～2 小时。然后用 300mg/d 维持，连用 3 天。当发作的危险过去后，可逐渐减量，1 周后可停药。如患者对苯妥英钠过敏，可改用卡马西平，但巴比妥类药物应慎用，因可能有增加呼吸抑制的危险。

四、震颤谵妄

震颤谵妄（delirium tremens，DTS）是最严重、导致死亡的酒精性疾病状态。有严重的

意识混乱、谵妄、生动的幻觉、震颤、激动和失眠以及自主神经系统过度兴奋的体征，如瞳孔散大、发热、心动过速、大量出汗等特征。

（一）病理改变

DTS 的患者病理检查无特异性发现。除终期出现休克或缺氧造成脑水肿外，无脑水肿和脑肿胀。光镜下脑组织无明显改变，为此有人预测本病从本质上是可逆的。

（二）临床表现

DTS 的发展有数种方式。大量持续多年饮酒者可因不相关的疾病如意外事故、手术入院等在 2～4 天后出现或更长时间后出现谵妄。在较长时间的狂饮酒后，患者可能经历数天的震颤和幻觉或一次或数次痫性发作后进入谵妄状态，甚至可能是在以上症状恢复后出现震颤谵妄。

在大多数患者谵妄是良性的、短暂的，会突然终止。经过几天躁动和不眠之夜，患者进入深深的睡眠，醒后神志清楚、安静、疲乏，对谵妄阶段的事件完全无记忆。少见情况下谵妄状态逐渐消退。如果谵妄震颤是单一的一次发作，80%的患者持续不超过 72 小时。少见情况可有一次或多次复发，数次程度不同的谵妄发作以相对清醒间期分隔开，其整个过程持续数天，偶尔可持续长达 4～5 周。

非典型谵妄－幻觉或意识混乱状态与典型的 DTS 密切相关，发病率也相同。患者可仅表现短暂、安静性意识混乱、焦虑或持续数日或数月的异常行为。患者可处在生动的幻觉－谵妄状态，异常行为与患者错误的理念相一致。与典型的谵妄震颤不同，非典型的状态常表现为一次单一局限性事件不再重复，偶尔有先驱痫性发作，不造成死亡。也可以说这种不典型状态是部分性轻度谵妄震颤。

（三）生化改变

偶尔，酒精戒断状况下血糖显著降低。另一少见情况是正常血糖性酮酸中毒。电解质紊乱发生率和程度不等，血钠改变不常见，如有改变升高比降低多见。血氯、血磷也有同样的变化，约有 1/4 的患者血清钙和钾降低。多数患者有一定程度的低镁血症、低二氧化碳分压和动脉 PH 升高。这些异常改变在戒断综合征的发病机理中起重要作用。

DTS 患者易患许多疾病。如合并急性酒精性肌病可致严重的肌肉痉挛；由于广泛的多发性周围神经病可引起全身感觉障碍和肌无力；合并急性胃炎时可致恶心呕吐；有的伴发戒酒性癫痫。另外，尚可合并泌尿系感染，胰腺炎肝硬化、胃肠炎道出血等。

五、轻微戒断症状和震颤谵妄的治疗

应仔细检查患者有无外伤（特别是脑撕裂伤和硬膜下血肿）、感染（肺炎或脑膜炎）、胰腺炎和肝脏病变，这些并发症非常常见，而且较严重，应进行颅脑、胸部 X 线照相和 CT 扫描，常规行腰穿检查。对于严重型的震颤谵妄患者，应每隔 30 分钟记录一次体温、脉搏和血压，以便及时发现周围循环衰竭和高热，这些因素加上外伤和感染常是造成死亡的原因。休克的患者应及时给予全血、体液和升压药物。高热状态除针对感染治疗外要求用冰帽或冰毯。纠正水、电解质紊乱在治疗中是至关重要的。因极度焦虑不安和大量出汗，每日需液体 6 000～8 000ml，其中生理盐水 1 500～2 000ml，应监测一些电解质的改变。如果血清钠很低，补钠应特别小心以防造成脑桥中央髓鞘溶解症。对于罕见的低血糖，应快速补给葡萄糖。有酮酸中毒但血糖正常或轻度升高者通常能够很快恢复，不用胰

岛素。

众所周知，酗酒者应用葡萄糖溶液特别有危险性。静脉给予葡萄糖可耗竭维生素 B_1 的最后贮备，诱发 Wernicke 脑病。酗酒者一般饮食失调，食入碳水化合物较高（酒精分解为碳水化合物），维生素 B_1 含量较低，体内 B 族维生素储备又可因胃肠炎、胰腺炎和腹泻进一步减少。因此，在任何情况下，给予葡萄糖的同时最好给予 B 族维生素。震颤谵妄并非由维生素缺乏引起。

就治疗措施而言，鉴别轻度戒断症状和震颤谵妄是非常重要的，因为轻度戒断症状本质上是良性的，对镇静药物反应好，而震颤谵妄死亡率高，对药物相对反应不良。对于轻微戒断症状治疗的原则是保证休息和睡眠，对于震颤谵妄患者的治疗则在于减轻精神过度紧张。

（陆 伟）

第四节 与酒精中毒有关的神经营养障碍性疾病

由于酒精饮料每 1g 酒精产生 7 大卡热量，而酒中不含维生素、矿物质、氨基酸和其他营养成份。因此，酗酒者常表现出明显的营养缺乏。在营养代谢障碍的同时，乙醇的直接毒性作用也产生了进一步损害，因此，大多数病例可同时具有营养障碍和毒性作用两方面的损害。认识酒精性营养缺乏性疾病的重要性在于这些疾病是可以预防的，如果忽视可造成持久性功能障碍。这部分内容包括因 B 族维生素缺乏所致的 Wernicke - Korsakoff 综合征、周围神经病、酒精性弱视、糙皮病、亚急性联合变性等。其中 Wernicke - Korsakoff 综合征、糙皮病见营养缺乏性疾病一章。

一、酒精性周围神经病

酒精性周围神经病（alcoholic neuropathy）为长期饮酒引起的一种最常见的并发症。多发生于长期酗酒每日达 100g 的患者。

（一）病因和发病机理

本病与长期饮酒有关无疑，但其发病机理尚未完全明了。有人认为主要由营养缺乏所致，特别是维生素 B_1 缺乏。也有人认为是酒精的直接毒性作用。酒精造成周围神经损害可能与改变细胞膜脂质通透性和自由基氧化损伤有关。

（二）病理改变

典型病理改变是远端轴突变性和节段性髓鞘脱失，呈逆行性轴突损害。脊髓前角及后根节中神经细胞染色质溶解，骨骼肌呈神经源性萎缩。有的研究提出，酒精中毒患者的植物神经，如交感神经和迷走神经，以及脑神经早期也可受损，因而出现相应症状。

有人指出酒精性周围神经病首先影响较细的感觉神经纤维，其特点是轴突变性。肌电图示神经传导速度正常，继而引起大纤维节段性脱髓鞘和轴突变性，此时可引起传导速度减慢。

该病恢复缓慢且常不能完全恢复。

（三）临床表现

患者有长期大量饮酒史，发病多隐袭而缓慢，典型症状是由四肢末端，尤其是下肢开

始，逐渐向近端对称进展的感觉和运动障碍，患者可先主诉足底有灼痛或麻木，发热感和腓肠肌痉挛性疼痛为本病的特点。病情进展时可出现下肢无力“手套和袜套样”感觉减退。严重者可出现足下垂或腕下垂，步行困难、甚至四肢对称性软瘫。检查可有四肢末端深浅感觉减退，肌无力及肌萎缩，远端重于近端，下肢重于上肢。肌松弛且有压痛，腱反射由远端向近端逐渐减弱或消失。跟腱反射常最先消失，由于酒精中毒时周围神经对机械性和缺血性损伤更为敏感，一旦受到压迫或牵拉时较易出现神经瘫痪，被称为压迫性或酒精性压迫性周围神经病。如睡眠时上肢极易受压而引起桡神经瘫痪。下肢在蹲位时腓神经被牵拉和受压也可引起瘫痪。多在醉酒后或睡醒时急性起病，且多为单一的周围神经瘫痪。

若病变影响植物神经时可有头晕、失眠、多梦、心慌、多汗、阳痿、直立性低血压和大小便障碍等，被称为酒精性植物神经病。若影响脑神经，如视、听、展、动眼、舌咽和迷走神经等，可出现相应的症状和体征。

另外，该病患者尚可有慢性酒中毒的其他表现，如 Wernicke－Korsakoff 综合征等。两手轻度姿势性震颤者较常见。

肌电图检查可发现失神经电位，多相电位增多，时程延长，运动单位减少等神经源性损害的特点。运动神经和感觉神经传导速度减慢，肌电图改变下肢重于或早于上肢。

（四）诊断

根据患者有长期大量饮酒史，结合典型临床表现，以及肌电图传导速度减慢和神经源性损害，一般诊断不难。但应与其他原因引起的周围神经病变相鉴别。

（五）治疗

应立即戒酒，加强营养，给以高蛋白、高热量、含多种维生素的饮食。药物可给大剂量维生素 B_1 和其他 B 族维生素等。可先给 50～100mg，肌内注射，每日 1 次，然后改为口服，同时可给予某些微量元素。早期治疗预后尚好。但多数患者恢复较缓慢。有一部分人因继续饮酒而出现更加严重的酒精中毒的表现。有许多疾病可能由酒精的毒性作用引起，但与营养代谢或某些其他因素的因果关系难以肯定。

二、酒精性弱视

酒精性弱视（alcoholic amblyopia）见于慢性嗜酒者。本病很可能与一种或多种 B 族维生素缺乏有关。也可能有酒精毒性作用的因素。该病为一种球后视神经炎并累及黄斑视乳头纤维的一种病变。病理可见两侧对称性视神经中心纤维髓鞘脱失，视网膜节细胞消失，且以黄斑区为重，严重者视神经纤维可被胶原结缔组织所替代。

（一）临床表现

进行性视力下降或视物模糊是本病的主要表现。可能视力下降在几周至几个月内逐渐进展。配戴眼镜不能使视力改善。但也有的患者进展迅速，在一次大量饮酒后突然出现完全失明。视力减退可在 1～2 个眼发生。双眼视野常出现中心暗点，多为对称性，红绿色较白色视野的暗点更为显著。外周视野常不受累患者对红绿颜色分辨不清。眼底检查可完全正常。病程较长者可见视神经乳头颞侧苍白，或视神经乳头萎缩。除以上表现外，患者可同时伴随其他神经症状。如共济失调、四肢轻瘫和震颤等。

（二）治疗

限制饮酒，补充维生素 B_1 和其他 B 族维生素，改善营养或其他微量元素等。患者视力可逐渐改善，但若继续饮酒，可致视力继续下降，甚至失明。

（陆 伟）

第五节 与酒精中毒有关发病机制未明的疾病

这里仅讨论与酒精中毒有关，但酒精、营养缺乏以及其他有关因素与致病的相关关系尚不清楚的数种疾病。其中脑桥中心髓鞘溶解症见第二十章第六节。

一、酒精性小脑病变

长期大量饮酒可致小脑皮质变性，称为酒精小脑变性（alcoholic cerebellar degeneration)。临床特点为步态不稳、步距增宽，影像学示小脑萎缩。

（一）病因和病理

本病的病因仍不清，因与维生素 B_1 缺乏所致 Wernicke 脑病时小脑病变的临床表现和病理相同，认为与神经营养障碍有一定的关系。主要病理改变是小脑前上蚓部和邻近小脑半球神经元变性，而小脑半球受累较轻，伴浦肯野细胞丧失。小脑蚓部前部在功能上与下肢和躯干的协调控制有关，故易引起下肢的共济失调。

（二）临床表现

有多年饮酒史。约半数患者有周围神经病，男性比女性更常见。进行性走路不稳和步行困难。步态和站立异常最常见。直线行走困难或不能。逐渐步行两脚间增宽，呈醉酒步态，站立困难。检查时有跟膝胫试验阳性，上肢常不受累，但少数患者上肢运动时出现震颤。构音障碍和眼球震颤少见，且均发生在小脑变性伴有急性酒精中毒或戒酒时。此病的小脑症状常突然发生，几周后保持稳定状态，有的较缓慢发病，逐渐进展，可达数月或数年之久。在大量饮酒或出现合并症时可使病情加重，通常进展缓慢，典型症状可多年不变。停止饮酒或增加营养时症状可改善或消失。CT 或 MRI 示小脑萎缩，尤以小脑蚓部萎缩明显。

（三）诊断

根据有大量饮酒史，典型小脑共济失调的症状体征，一般不难诊断。若 CT 或 MRI 示小脑萎缩者可确诊。

（四）治疗

应戒酒，增强营养，给予 B 族维生素和补充微量元素。

二、Marchiafara - Bignami 病

Marchiafara - Bignami 病又称胼胝体进行性变性，是一种并发于慢性酒精中毒的罕见疾病。多为中年男性，常与营养不良和其他酒精性疾病共存。

（一）病因和病理

本病最早由 Marchiafara 和 Bignami（1903）报告。该病主要发生在对各种酒精饮料成瘾的严重酒精中毒的中年男性。发病机制不清，长期酗酒无疑是明显的危险因素，但本病也见于非嗜酒者。实验性氰中毒及一氧化碳中毒可致本病，故可能与缺血、缺氧有一定关

系。

本病主要侵犯胼胝体中间层，其次为邻近的大脑白质和小脑中脚也可受累。视放射和前连合受累罕见。病变部位呈对称性髓鞘脱失。部分或整个胼胝体受累，以中央部分的纤维受累最重。损害区域肉眼观察呈灰色软化带。镜检有残余的胶质及血管，病变与血管之间无明显关系。

（二）临床表现

本病的表现不定。但常有认知和行为异常。患者表现为焦虑不安、情感淡漠、幻觉情绪障碍和行为异常。在几年内发生进行性痴呆。有的表现为周期性木僵及昏迷。可有震颤、抽搐、谵妄和幻觉。严重者可迅速昏迷而死亡。有的患者表现有语言障碍、动作迟缓、强直或瘫痪、大小便失禁等。体征可有原始的吸吮反射，抓握反射和伸性肌强直等。

（三）诊断与治疗

本病诊断非常困难，如严重的慢性酒精中毒患者出现上述表现者应怀疑本病。但死前很少明确诊断。通常是死后尸体解剖确诊。少数病例 CT 或 MRI 能显示胼胝体病变。

除治疗酒精中毒等原发病外，无特异治疗方法。本病极少恢复。可给予增加营养，各种维生素等治疗。

三、酒精性肌病

酒精性肌病（alcoholic myopathy）是由酒精中毒引起发病机制未明的一种肌肉病变。临床表现可有急性肌病和慢性肌病两种。

（一）病因和病理

该病多有长期大量饮酒史，但其发病机理不清。可能的机制包括：线粒体功能紊乱；血磷、钾耗竭；酒精和营养缺乏影响能量代谢；癫痫发作和肢体受压可诱发横纹肌溶解。

慢性肌病病理表现为Ⅱ型纤维萎缩、肌纤维大小不一；急性肌病则为肌肉坏死，有或无炎症反应，肌纤维再生，Ⅰ型纤维萎缩。

（二）临床表现

1. 急性肌病 这是一种病情严重且危及生命的疾病。发生在长期饮酒的慢性酒精中毒患者。多在一次超量饮酒后急性发病。表现为两下肢突然出现痉挛和疼痛，乏力、水肿和压痛。可为全身性或局限于一个肢体，伴腱反射减弱或消失。

可有肌球蛋白尿。血清肌酸磷酸肌酶（CPK）活性增高。可导致急性肾衰、高血钾而死亡。肌活检示急性横纹肌溶解。肌电图常示原发性肌病的表现。

2. 慢性肌病 这是一种由于长期饮酒引起的近端肌肉无力和肌肉萎缩性疾病。表现为一种慢性、无痛性的肌肉病变。两侧对称性肌无力和肌肉萎缩，可轻可重。最常累及骨盆带和股部肌肉。肩胛带肌无力少见。本病常与酒精性周围神经病同时存在。

（三）诊断与治疗

根据饮酒史、典型的临床症状，血清 CPK、醛缩酶升高，对于急性肌病诊断不难。个别病例可行肌肉活检。对于慢性疾病应注意与炎性周围神经病、内分泌性肌病、电解质紊乱、中毒等肌病鉴别。

在戒酒后数天至数周即可恢复。注意预防和治疗肾功衰竭。可给予各种维生素，增加营养和微量元素。恢复后可遗留近端肌无力。

慢性肌病在戒酒后 2～3 个月内常有改善。因与周围神经病同时存在，故可能与维生素 B_1 和其他维生素缺乏有关。治疗应给予足量 B 族维生素和改善全身营养状况。

四、酒精性痴呆

这一诊断名称已被广泛应用，是指酒精对脑组织的慢性直接作用所致的原发性、特征性痴呆。其命名尚不统一，相近的诊断名称有：酒精性衰退状态、慢性酒精性精神病、酒精性慢性或器质性脑综合征。本病无论从临床还是病理上一直没有令人满意的界限。近年来，人们试图对酒精性痴呆精确定义。但因各家报道的资料不同，临床表现广泛，难以有一致的标准。

（一）病因和病理

有关原发性酒精性痴呆的病理报道不一致。大多数认为酒精性痴呆或衰退状态患者的病理证明具有 Wernicke－Korsakoff 综合征的病理改变，常有程度不同的创伤性损伤；另有一些病例表现为缺氧或肝性脑病、交通性脑积水、Alzheimer 病、缺血性坏死和其他一些与酒精中毒无关的病理改变。根据实践经验，这种病理状态可能是其中某一种疾病或多种疾病相互结合的结果，不能由此推论酒精对脑毒性作用的假说。除个别情况如酒精中毒与 Alzheimer 病巧合外，他们认为所有酒精性痴呆的病理证实具有慢性病损特点。

简而言之，原发性酒精性痴呆概念最严重的缺憾是没有明确规定的、特征性病理学定义。在形态学基础明确以前，酒精性痴呆的临床病理实体仍然是概念不清。

（二）临床表现

本病的临床特点是，多起病缓慢。早期即可出现呕吐和眼球震颤。逐渐出现注意力不集中、失眠、烦躁或昏睡。眼外肌瘫痪而呈斜视。以后逐渐出现小脑共济失调，如步态或持物不稳。严重者可精神错乱或昏迷。

起病急者因精神受刺激而突然发病。可有空间及时间定向力显著障碍，情感和行为异常，甚至出现幻觉、近记忆力障碍、虚构和妄想等精神症状。这些表现与 KP 的表现相似。但由于 AD 的病因复杂，临床表现也复杂，可表现出多种临床综合征，如可有嫉妒和猜疑；或精神迟钝和人格、行为障碍，或工作能力减退，对他人漠不关心和生活习惯的衰退；或定向力和判断力损害和智力缺陷（特别是记忆力缺陷）；甚至有的出现某些躯体病变，如面部毛细血管扩张，肌肉松弛、无力、震颤和癫痫发作等。

（三）诊断

根据有酗酒史，临床表现为逐渐发生的人格退化、情绪易变、控制能力丧失和进行性智力减退和痴呆，CT 示额顶区萎缩，沟裂变宽和侧脑室及第三脑室扩大等，诊断一般不困难。但应与 Alzheimer 病相鉴别。后者病初为单纯记忆力障碍，并逐渐进展，除记忆缺陷外，尚有认识功能，即思维和判断力障碍以及行为异常。

（四）治疗

除戒酒、改善营养和大剂量维生素治疗外，尚针对其他病因给予相应治疗，如脑缺血、缺氧、脑外伤、慢性肝病和 Alzheimer 病等的治疗。其他如扩张血管药物、改善脑代谢药物、钙拮抗剂等均可应用。

五、酒精性脑萎缩

酒精性脑萎缩指慢性酒精消耗所致的大脑组织不可逆的减少。对本病是否构成一独立的临床病理疾病有争议。有一些作者认为酒精性脑萎缩是一病理性概念，这一名词最早来源于脑造影术的研究。特指相对年轻酗酒者、临床有或没有大脑病变症状，脑造影术表现有侧脑室扩大、额叶脑沟加宽的情况。现代影像学有相应的发现。

（一）病因和发病机制

酒精中毒引起脑萎缩的发病机理不清。可能是多种原因造成的，如维生素 B_1 缺乏或营养障碍，但也有认为是酒精对脑的直接损害引起神经元脱失所致。例如，试验证明，酒精能溶解在脂肪中，但也能溶解脂肪。人体各器官中含脂肪最高的是神经组织，而大脑居首位。长期慢性酒精暴露，神经元受损引起相应功能障碍是必然的。

一次 CT 扫描发现脑沟加深，脑裂变宽、脑室对称性扩大等脑萎缩的改变不代表脑组织不可逆的丧失。近年来通过 CT 或 MRI 研究，发现有些酗酒者所见的这种 CT 改变在不同程度上是可逆的。这种可逆性说明是脑内液体发生了转移，而非脑组织丧失。这可能与戒酒后脑中水和电解质恢复正常有关。也可能与脑胶质细胞和神经元蛋白的再生有关。

这些影像学的发现与临床的相关关系远没有弄清。有些患者脑萎缩常伴有明显酒精中毒性并发症，约 1/4 Wernicke – Korsakoff 综合征的病理资料显示侧脑室、第三脑室扩大以及额叶脑回萎缩。另一些酗酒者可因反复发作性癫痫史或有肝病、脑外伤以及其他一些因素可造成脑室扩大。然而，有些酗酒者虽发现有脑室扩大，但在整个过程中常规的神经系统查体和智能状态测试未发现有神经精神疾病的症状和体征。

（二）临床表现

脑萎缩多见于有长期大量饮酒史的男性，一般均有慢性酒精中毒的表现。多见于中老年人。发病隐袭，且逐渐缓慢进展。主要特点是早期常有焦虑不安、头痛、失眠、乏力等，逐渐出现智力衰退和人格改变。除非有严重脑萎缩，一般无明显痴呆。可较长时期保持良好的工作能力。患者主诉有明显的记忆力减退，并可有计算力、判断和分析能力下降。少数可出现遗忘、虚构和定向障碍的 Korsakoff 精神病表现。人格改变可有自私、生活散漫、情绪不稳、易激惹、工作效率低、缺乏责任感、不听人劝告和人际关系紧张等。严重者有智能衰退和智商明显下降。有些患者可合并周围神经病变和肌肉萎缩，甚至出现震颤、幻觉。妄想和癫痫大发作等严重酒精中毒的表现。

头颅 CT 示脑沟增宽、脑回变小、脑池和脑室扩大等脑萎缩的表现。

（三）诊断和治疗

根据患者有大量饮酒史，出现以上临床症状者，应进行 CT 检查。若 CT 有以上表现者应考虑本病。但由于有许多原因可引起脑萎缩，如脑外伤、脑动脉硬化、Alzheimer 病、Pick 病等均应排除。

治疗首先要戒酒，戒酒后脑功能可逐渐改善，心理测验证明智商在戒酒后 3 周内有明显提高。维生素缺乏可能是造成脑萎缩的主要原因，因此，应给多种维生素治疗。同时应给增加营养、改善脑代谢等治疗。

（陆 伟）

第六节 胎儿酒精综合征

胎儿酒精综合征（fetal alcoholic syndrome，FAS）系指母亲在妊娠期间嗜酒造成的胎儿在宫内与出生后生长发育障碍。智力低下，特殊面容和多种畸形等为主要表现的临床综合征。

一、病理和发病机制

Clarren 等发现有广泛的软脑膜神经胶质细胞异位和梗阻性脑积水。脑积水可继发于脑干周围神经胶质细胞的致密移位，还有脑主质神经元移位和胼胝体发育不良。Peiffer 等列举了多种广泛性畸形，包括与 Dandy – Walker 综合征相同的小脑异位、脑裂畸形、胼胝体发育不良和无嗅脑畸形。

虽然这种胎儿综合征与母亲严重酗酒相关无疑，但酒精通过何种机制造成这些影响尚不十分清楚。在人类和动物酒精能够通过胎盘，虽然乙醛和吸烟的毒性作用和营养缺乏的作用不能完全排除，在小鼠、大白鼠、鸡、miniature 猪和 beagle 狗酒精具有胚胎毒性和致畸作用。有人提出含有酒精的血液透过胎盘以及酒精所致的前列腺素升高是酒精损害胚胎生长、发育的机制，但尚未得以证实。

典型的 FAS 患儿只见于极度酗酒、在整个妊娠期持续饮酒妇女（多数有震颤谵妄和肝脏病变）所生的婴儿。产生 FAS 综合征所需母亲酗酒程度的界限和妊娠过程中发生 FAS 的关键时期仍然不清 。估计上述各种致畸作用发生在胚胎期，如在胚胎头 2 月内。其他非致畸作用的出现与妊娠期胚胎暴露于特高酒精水平有关。

二、临 床 表 现

受累患儿的身长与体重比较相对短；多数患儿头围低 3 个百分点、下颌过小、上唇薄、纵向掌纹、手指屈曲畸形、其他关节运动受限；心脏异常（一般为室间隔缺损）、外生殖器异常；唇裂和腭裂较一般人群多见；新生儿表现吸吮和睡眠障碍，多数患儿有易激惹、多动和震颤，这些症状除持续存在外与酒精戒断综合征相似。渡过新生儿期的患儿既使有理想的生长环境，约有一半体重、身高和头围达不到正常标准或有不同程度的智力落后。表现有注意力分散、粗心大意、多动和精细运动不协调似这些患者在儿童早期突出的症状。这种患儿常被诊为注意力缺陷综合征。

如仅有综合征的部分表现，母亲为严重饮酒者时，诊断较为困难。没有全面发展的 FAS 综合征称为胎儿酒精影响，其发生率更难确定。

三、诊断和防治

主要根据母亲孕期有滥饮酒精史，患儿有智力低下和特殊面容。产前产后发育停滞及其他部位畸形等表现，即可确诊。但应与其他有面部畸形的遗传病相鉴别。

目前 FAS 主要在于预防，无特殊治疗方法。母亲在孕期应尽可能禁酒。

（陆 伟）

参考文献

1. Adams RD, Victor M, Ropper AH. Alcohol and alcoholism in: Priciples of Neurology. 6th edition , New York: Mc-Graw Hill , 1997. 1166

2. Abel EL, Sokol RL. Incidence of fetal alcohol syndrome and economic impact of FAS – related anomalies. Drug Alcohol Depend, 1987: 19

3. Carlen PL, Wortzman G, Holgate RC. et al . Reversible cerebral atrophy in recently abstinent chronic alcoholics measured by computed tomography scans. Science, 1978, 200: 1076

4. Charness ME. Molecular mechanisms of ethanol intoxication, tolerance, and physical dependence, in Mendelson JH, Mello NK: Medical diagnosis and treatment of Alcoholism. New York, McGraw – Hill, 1992. 155

5. Charness ME, Simon RP, Greenberg DA. Ethanol and the nervous system. N Engl J Med, 1989, 321:442

6. Fuller RK, Hiller – Sturmhofel S. Alcoholism treatment in the United States. An overview. Alcohol Res Health, 1999, 23:69

7. Hall W Zador D. The alcohol withdrawal syndrome. Lancet, 1997, 49: 1897

8. Koller W, O' Hara R, Dorus W et al. Tremor in chronic alcoholism. Neurology, 1985, 35:1660

9. Lu W, Jaatinen P, Rintala, J, et al. Effect of lifelong ethanol consumption on rat locus coeruleus. Alcoho & Alcoholism, 1997, 32:463

10. Martin F, Ward K, Slavin G, et al. Alcoholic skeletal myopathy. a clinical and pathological study. Q J Med, 1985, 218:233

11. Monforte R, Estruch R, Valls – Sole J et al. Autonomic and peripheral neuropathies in patients with chronic alcoholism, A dose – related toxic effect of alcohol. Arch Neurol, 1995, 52:45

第三十九章　全身性疾病所致神经系统损害

第一节　急性一氧化碳中毒和一氧化碳中毒后迟发性脑病

一氧化碳中毒（carbon monoxide poisoning，CMP）又称为煤气中毒，是一氧化碳经呼吸道进入人体内与血红蛋白结合形成碳氧血红蛋白，使正常血红蛋白的携氧能力下降或丧失，引起全身组织缺氧，但以大脑组织缺氧致高级神经功能障碍为主的疾病。

一氧化碳中毒后迟发性脑病（delayed encephalopathy after acute carbon monoxide Poisoning，DEACMP）系指急性一氧化碳中毒患者经抢救在急性中毒症状恢复后，经过数日或数周表现正常或接近正常的“假愈期”后再次出现以急性痴呆为主的一组神经精神症状。

一、病因和发病机制

一氧化碳（CO）是无色、无嗅、无味的气体，比重0.967，在自然界极稳定，不易自行分解，也不易被氧化，对神经系统有剧毒作用。

引起CO中毒的病因非常明确，是由含碳物质在燃烧不充分时产生的CO被人体吸入所致。散发的患者最常见于室内点燃煤炉或煤气燃气热水器，而门窗密闭通风不良，或阴天下雨气压低，大风吹进烟囱，CO气体逆流于室内，造成室内浓度升高，引起中毒。近十几年来，CO中毒的散发病例由以前的城市多发而转向城乡结合部和农村。由于生活水平的提高，土坯房改建成砖瓦房或别墅楼，而供热设施相对滞后，仍以煤炉取暖为主或安装土暖气。由于不注意通风，造成的CO中毒患者逐年增多。使用煤气热水器不当，引起中毒者也非鲜见。

另外在工业生产中，如钢铁、水泥、建材化工等生产过程中产生的废气的吸入，也是造成CO中毒的原因之一。

CO一旦进入体内，迅速与血红蛋白结合形成碳氧血红蛋白（HbCO），CO与血红蛋白的结合能力是氧的300倍，但解离速度却比氧慢3 600倍，极易使血红蛋白失去携氧能力，造成组织缺氧。另外，CO还可以与还原型细胞色素氧化酶的2价铁结合，更加重了组织缺氧。由于脑组织对缺氧的耐受能力最差，最先受累的是脑组织，其次是心脏。

二、病　　理

急性CO中毒24小时死亡者，血液和内脏呈樱桃红色，组织器官充血，有大小不等的出血灶。脑组织缺氧后，最先受累的是脑内血管迅速麻痹扩张，脑组织无氧酵解增加，发生脑组织水肿，以细胞水肿为主。脑内酸性代谢产物堆积，血脑屏障破坏，血管通透性增加，又可引起间质性脑水肿。重症患者出现血管内皮细胞肿胀、出血、小血管血栓形成。

脑皮层可出现与表面平行的带状坏死如白线状，称之为分层坏死。有时呈弥漫性或局域性。有时可见苍白球坏死或形成囊腔。镜下可见，大脑皮层有弥漫性神经细胞局部缺血性改变，常在第3层明显。更为典型的改变为分层状神经细胞消失，低倍镜下可见较长的白色带状病灶，有时肉眼仔细观察同样可以见到，称为假性分层坏死（pseudo laminar necrosis）。大脑深部白质纤维为脱髓鞘改变，可聚成片，髓鞘肿胀断裂呈球状，轴突亦有弯曲，断裂和破坏等。一般认为，额叶、颞叶受损相对较重，其次是基底节、苍白球、纹状体、小脑齿状核及丘脑。迟发性脑病时，以脑白质广泛脱髓鞘病变为主，髓鞘肿胀、断裂或消失，轴突弯曲、断裂破坏，引起此种改变的机制多为缺氧的直接作用及由于神经细胞变性而引起的继发性变性，小血管尤以小静脉内皮细胞肿胀变性引起血流迟缓或血栓形成，也是引起髓鞘脱失的病理基础。国外病理学研究证实，急性CO中毒后迟发性脑病的主要病理变化为大脑白质的广泛髓鞘脱失，与变态反应性脑脊髓炎相似，但后者较重。国内病理报告较常见的是两侧苍白球对称性软化灶，其次是大脑皮质第2、3层及表层白质发生灶性或板层状变性坏死，大脑白质可见广泛脱髓鞘变性，以额叶或顶叶最显著，病程长时可见脑萎缩。

三、临床表现

（一）急性中毒

急性CO中毒的临床表现与血液中碳氧血红蛋白的浓度密切相关。根据临床表现，可分为3级：

1. 轻度中毒　血液中碳氧血红蛋白在10%～20%。患者感头痛、眩晕、耳鸣、恶心、呕吐、心悸、无力，可有短暂性的昏迷。

2. 中度中毒　血液中碳氧血红蛋白在30%～40%。除上述症状加重外，出现面色潮红、口唇呈樱桃红色、脉快、多汗、烦躁、步态不稳，可呈嗜睡状态，甚至昏迷。

3. 重度中毒　血液中碳氧血红蛋白约在50%以上。格氏昏迷评分（glascow coma scale）可低于3分，患者四肢肌张力增高，腱反射亢进，双侧病理反射阳性，迅速陷入昏迷，可持续数小时或数天。

（二）急性CO中毒后迟发性脑病

急性CO中毒在病情好转数天或数周后，部分患者可再次出现病情加重，表现为精神症状，反应迟钝，智能低下，四肢肌张力增高，大小便失禁，甚至昏迷。

DEACMP好发于中老年人，国外报道为2.8%～11.8%，国内报道的30例中50岁以上老人占66.6%，且年龄越大发病率越高，几乎不发生于10岁以下的儿童。但与患者中毒的严重程度并无直接关系。

（三）实验室检查

1. 血常规　白细胞总数和中性粒细胞数可增高。

2. 血液中可查到碳氧血红蛋白　下面有二种简易碳氧血红蛋白测定法，供参考：①加碱法：取患者血液1～2滴，用蒸馏水3～4ml稀释后，加10%氢氧化钠1～2滴混匀。正常血液呈绿色，当血中有碳氧血红蛋白时，血液保持红色不变。②煮沸法：取适量血于小试管中，置火煮沸后，若为砖红色，提示CO中毒，正常为灰褐色。

3. 脑电图　可表现为弥漫性α波抑制或消失，对称性弥漫性高幅慢波等。

4. 心电图　可有心律不齐，心动过速，传导阻滞和心肌缺血改变。

5. 头颅 CT 和 MRI　急性 CO 中毒轻度和中度的患者，头颅 CT 可表现正常，重度患者的 CT 可表现为脑水肿，一侧或双基底节区缺血性低密度改变。迟发性脑病可表现为脑白质疏松症。MRI 表现为脑室周围白质和双侧半卵圆中心对称性融合病灶，在 T_1 加权相呈低信号，而 T_2 加权相高信号，病灶可波及皮质下、内囊、外囊，基底节可有缺血坏死表现，病情严重有时在 T_1 加权相上可见到假性分层坏死。

四、诊断与鉴别诊断

急性 CO 中毒一般诊断不困难。根据患者有 CO 中毒的环境条件，患者有典型的临床表现，以全脑神经系统障碍为主，局灶性定位体征相对缺乏，口唇呈樱桃红色，血液中检测到碳氧血红蛋白，可以确定诊断。本病应与其他脑部损伤、感染和脑血管病及代谢性脑病如低血糖性脑病相鉴别。

对于急性 CO 中毒的患者，要时刻提防迟发性脑病的发生，临床上经过一段时间的清醒期，再出现精神异常、智能改变、肌张力增高和大小便失禁等症状为主的神经机能障碍时，应考虑发生了迟发性脑病，结合头颅 CT 或 MRI 有广泛性脑白质损害，可以确诊此病。

五、治疗与预后

（一）急性中毒

1. 对于急性中毒者，应迅速脱离中毒环境，置于通风处，吸入新鲜空气或氧气，并注意保暖。条件许可，应尽可能早地应用高压氧治疗。在 3 个大气压的高压氧仓，可在 25 分钟内消除体内 50% 的碳氧血红蛋白。高压氧治疗应用的早晚，是治疗成功的关键，直接关系到患者的预后。高压氧治疗的时间，每 10 天为一个疗程，连用 2～3 个疗程。

2. 亦可考虑输血或换血疗法。

3. 防止发生脑水肿：20% 甘露醇 250ml 静脉滴注，每日 3～4 次。可佐以袢性利尿剂，常用速尿 20～40mg 静脉滴注，每日 2 次。类固醇激素地塞米松，每日 10mg 静脉点滴，对减轻脑水肿和组织反应有益。

4. 脑细胞保护剂和促脑细胞功能恢复药物的应用。维生素、ATP、细胞色素 C、辅酶 A 应用，脑多肽 20～30ml、脑神经生长素 10ml，每天 1 次。其他药物如爱维治、1－6 二磷酸果糖（FDP）也可适当应用，对于保护心、脑细胞有好处。

5. 对于重症患者应严密监护，伴有抽搐者可考虑人工冬眠疗法。

6. 对症处理和预防并发症。

（二）迟发性脑病

1. 对于迟发性脑病，高压氧治疗的时间要在 3 个月以上或至患者清醒后。

2. 激素应用，一般用地塞米松，每日 10mg 静脉点滴，持续用 1 个月以上。

3. 促脑细胞功能恢复的药物，用法同急性中毒。

4. 迟发性脑病多伴有肌张力增高情况，可加用肌松药，盐酸乙哌立松是首选药物，50～100mg，每日 2～3 次。伴有震颤者，可试用安坦，2～4mg 每日 3 次，也可用美多巴（每片 250mg），从早 1/4 片、中 1/2 片、晚 1/4 片始用，以后逐渐加至治疗量，可改善症

状。

5. 对于长期昏迷的患者，注意营养，给予鼻饲。注意翻身及肢体被动锻炼，防止褥疮和肢体挛缩畸形。

一般患者预后良好。患者的年龄，CO中毒程度和高压氧治疗开始应用的早晚和疗程的长短是影响患者预后的关键。

DEACMP持续时间的长短和预后的好坏，受引起DEACMP的因素及积极治疗措施的影响。DE ACMP患者的演变规律是：急性CO中毒—假愈期—迟发脑病—迅速加重期—脑病稳定期—脑病恢复期—痊愈期。少数患者会留下帕金森综合征表现或程度不同的智能低下。

临床病例讨论

病历摘要 女性，73岁，农民。患者于入院前22小时就寝，屋内生有煤炉。次日下午3时，家人发现患者昏迷，丈夫已身亡，遂急送医院行高压氧治疗并入院。查体：深昏迷，口唇呈樱桃红色，四肢瘫，双侧病理反射阳性。化验血碳氧血红蛋白阳性。给予高浓度吸氧、心电监护，脱水降颅压，心、脑细胞保护剂应用，高压氧（2个大气压）3小时，每日2次。治疗5天后，患者清醒，能回答简单问题，在扶助下可以坐起，正常进食，大小便自知。在第11天时，患者开始出现兴奋、烦躁不安、语无伦次、肌张力增高、大小便失控。15天后进入深昏迷状态。诊断为急性CO中毒并迟发性脑病。

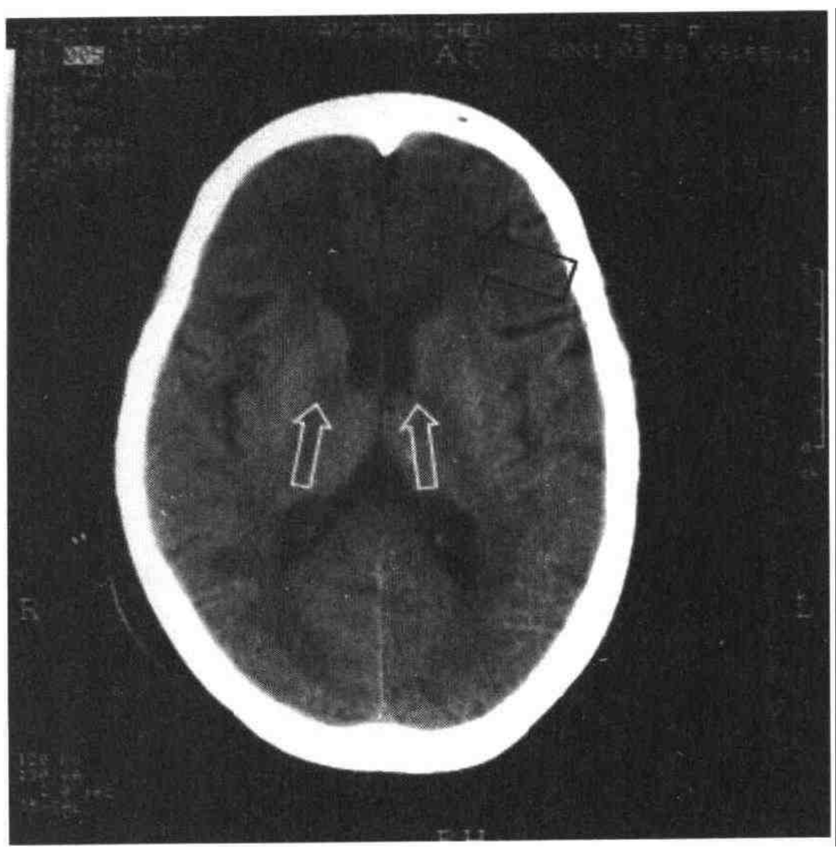


图39-1 CT可见双侧基底节区坏死及白质疏松改变（↑所示）

入院后第3天做头颅CT见脑水肿。10天后复查CT，脑水肿减轻，但双侧基底节区缺血及脑白质疏松显现（如图39-1）。1个月后头颅MRI，除见有脑白质脱髓改变和缺氧后引起部分脑叶坏死外，尚可见到皮层下坏死的表现（如图39-2～5）。

治疗经过 出现迟发性脑病后，继续高压氧治疗，共100天，地塞米松10mg/d，静脉滴注共40天，脑神经生长素10ml/d，VitB$_1$ 100mg/d，弥可保500ug/d，持续应用120天，间歇应用复方丹参，路路通等药物。患者于出现迟发性脑病的30天后，由持续昏迷状态转为植物状态，有正常的睡眠－觉醒周期，对外界仍无任何反应。持续1个月后，患者意识渐清醒，并能简单回答问题，四肢肌张力增高，进食无呛咳，但仍二便失禁。此时加用多奈哌齐（安理申）5mg/d，又20天后，患者对答切题，并能主动询问事情，对过去的事情部分恢复记忆。病后第5个月后，在他人扶助下可以站立，自己可以进食，大小便偶尔有失禁，遂出院。1年后门诊随访，患者恢复正常行走，生活基本自理，仅遗留轻度智力障碍。

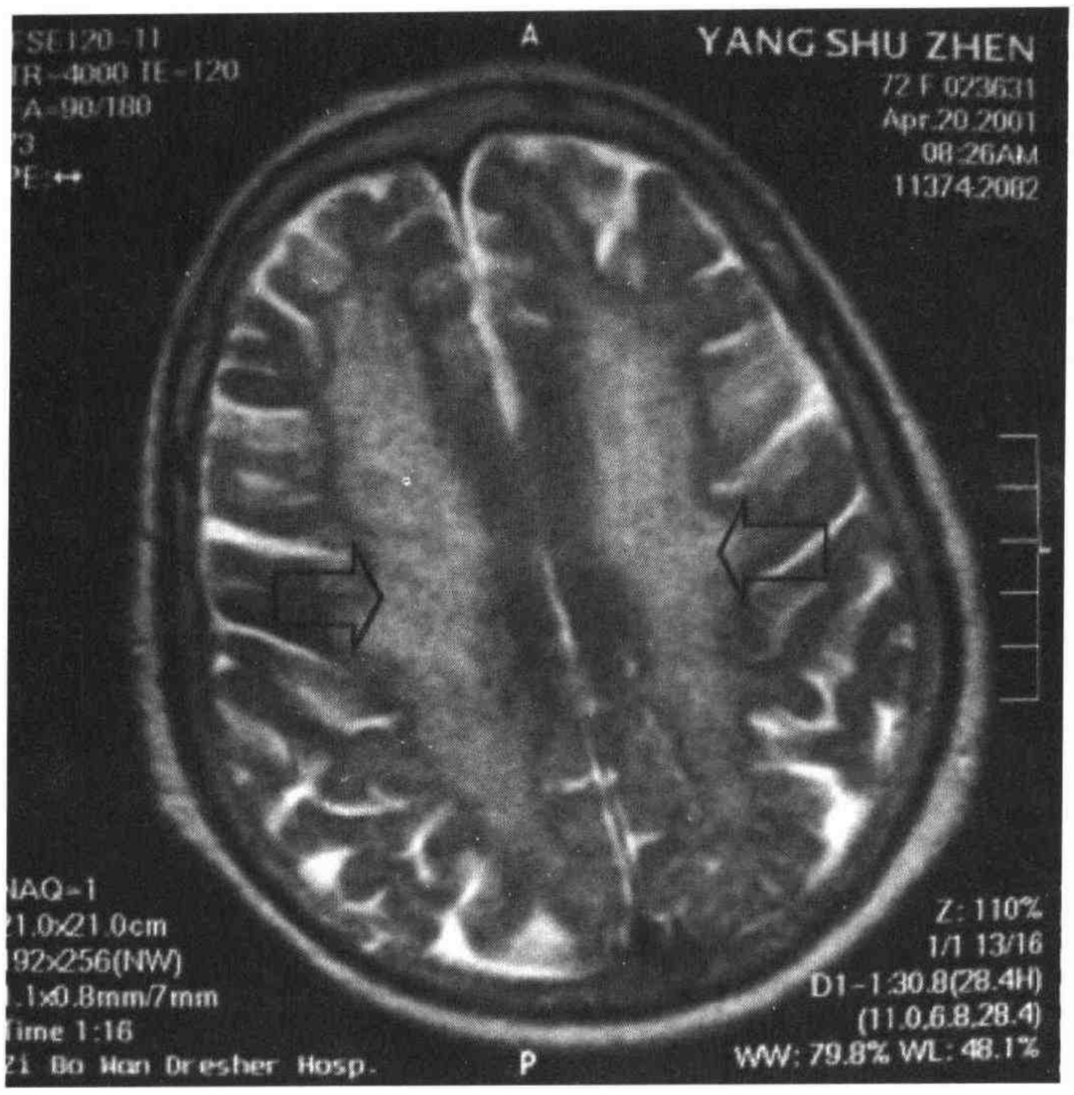


图 39-2　MRI T_2 加权相示双侧白质疏松脱髓改变（▲所示）

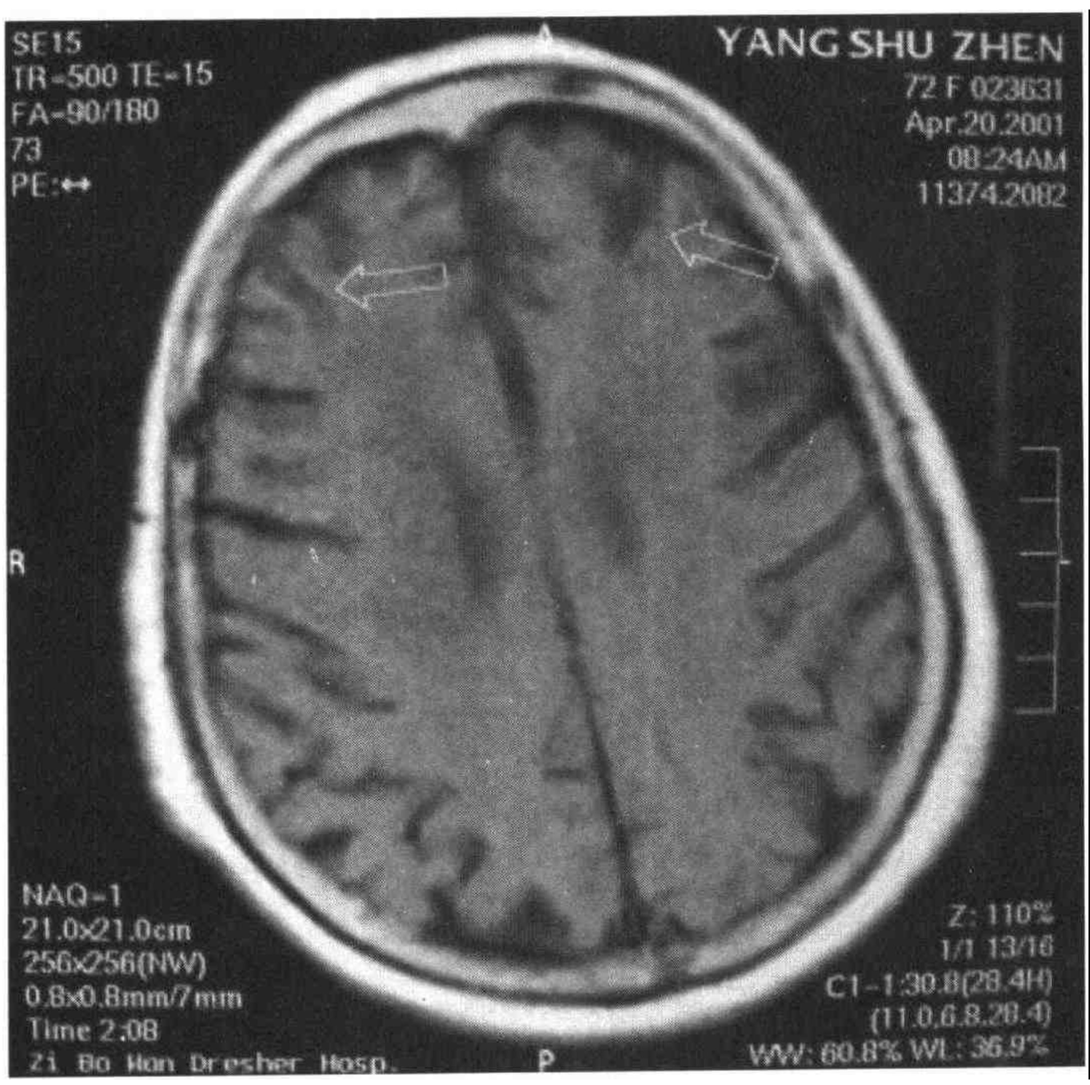


图 39-3　MRI T_1 加权相显示假性皮层分层坏死，表现为“模糊”、“双重”影像改变（箭头所示）

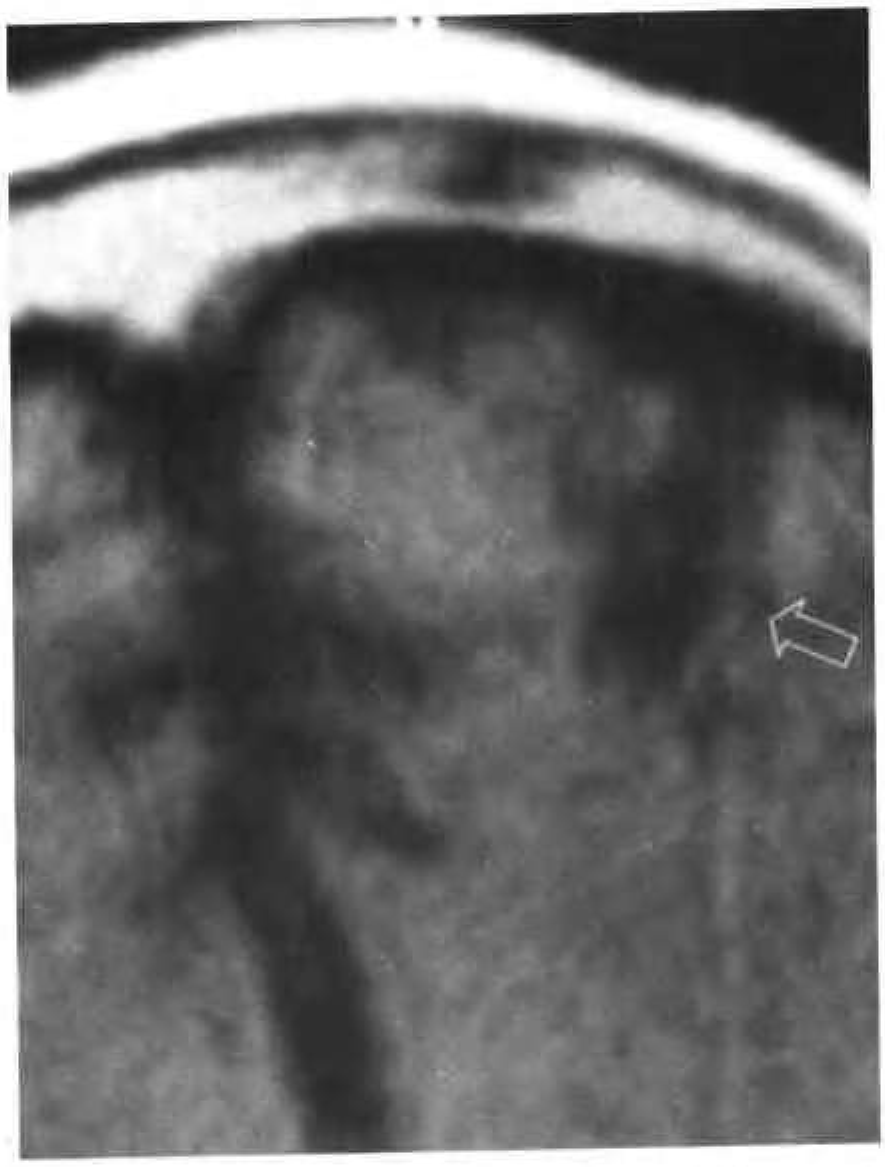


图 39-4 MRI T_1 加权相放大后见分层坏死（箭头所示）

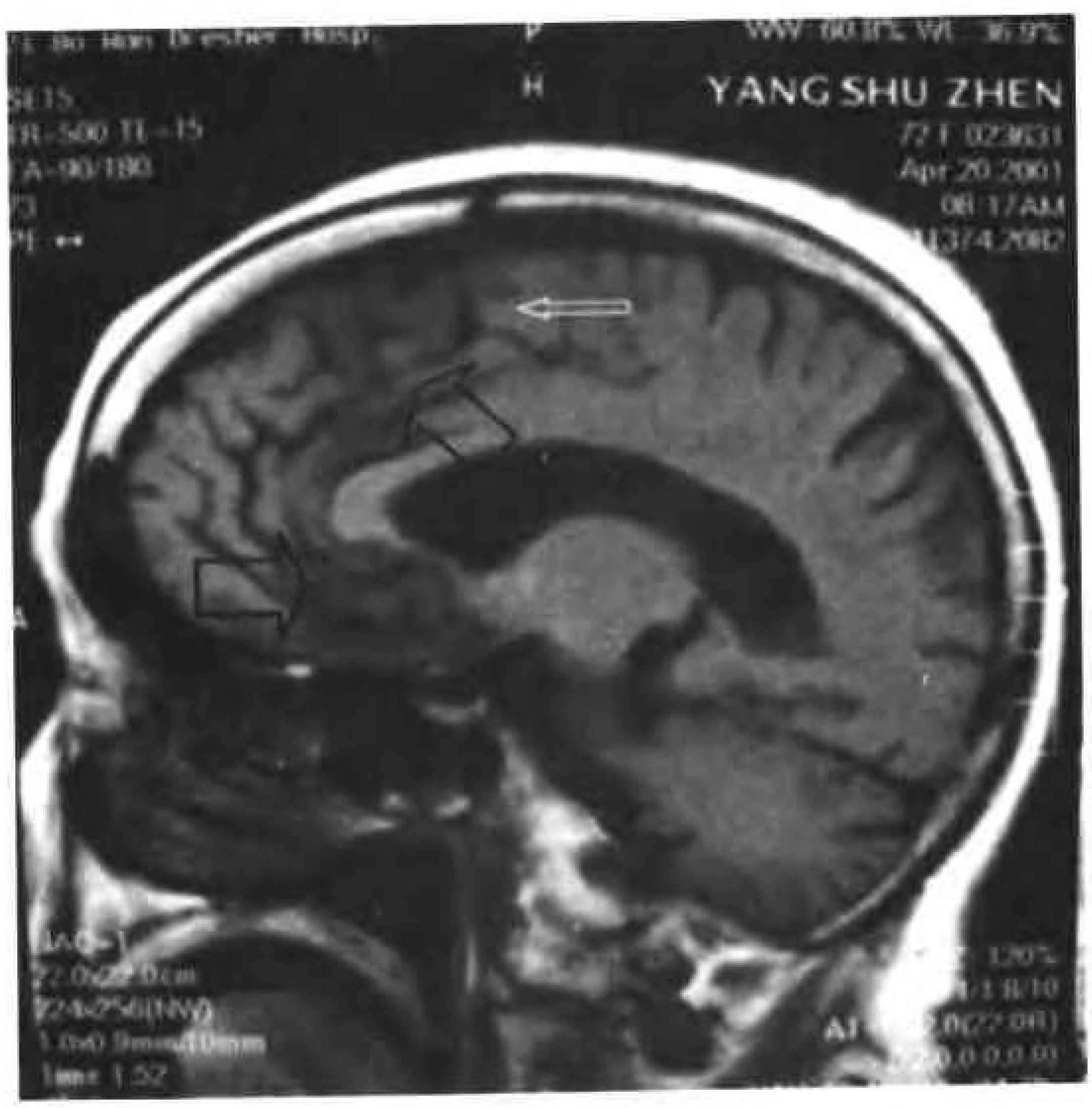


图 39-5 MRI 矢状位见脑叶大面积坏死和假性分层坏死（↑所示）

讨论 本病例有典型的CO中毒的环境条件，在此环境达22小时，同发病另一人已不治身亡，患者应用高压氧等措施治疗，曾一度好转，但很快又陷入昏迷，故诊断明确无疑。

通过本病例，以下三点引起注意：

(1) 只要有CO中毒就有患DEACMP的可能，有无昏迷或昏迷深浅只能说明CO中毒的严重程度，而不是患本病的必须条件。发生DEACMP的机制：①缺氧致脑髓质小血管内皮细胞肿胀，引起血流迟缓或微血栓形成，髓鞘脱失，轴突变性或坏死。②自身免疫学说：脱髓鞘后其碱性蛋白质作为抗原使T细胞致敏，致敏的T细胞攻击并破坏神经纤维髓鞘，这也是应用激素治疗有效的依据之一。③自由基学说：缺氧后重新供氧时产生大量自由基（相当于缺血再灌注），自由基所诱发的脂质过氧化反应对神经纤维髓鞘造成损害。

(2) 无论是CO中毒急性期还是DEACMP，高压氧治疗是影响患者预后的关键。一旦发生DEACMP，高压氧治疗不但不能中断，而且还要加强，时间要超过3个月以上或至患者意识恢复为止。同时应用激素、脑细胞保护、促脑代谢和改善脑微循环的药物。加强营养和护理，促使患者早日进入临床恢复阶段。

(3) 大脑皮层假性分层坏死是所有缺氧性脑病的病理改变,但在CO中毒中表现的尤其突出。这种改变肉眼仔细观察可以见到,从理论上讲,在MRI上是可以看到的,但鲜见报道。通过本病例,可以见到比较典型的MRI的表现,T_1加权相上为"模糊"、"重影"表现。认为此乃是CO中毒性脑病皮层假性分层坏死的MRI表现,值得同仁们商榷和讨论。

(续运勤)

第二节 肝脏疾病引起的神经系统损害

肝脏病变可引起严重的脑和脊髓损害。从临床特征可分为3类：①肝豆状核变性，具有家族遗传性（见锥体外系疾病章）；②慢性肝脑或脊髓变性，为后天获得性损害；③肝性脑病，为肝功衰竭所致的肝性昏迷。前两者病程缓慢，后者比较急性。

一、慢性肝脑或脊髓变性

为肝脏病变引起的脑或脊髓不可逆的变性损害。多见于肝硬变而门体循环分流形成之后。门体循环分流是由于肝硬变，引起门脉高压，可经手术使门静脉和腔静脉吻合所致，但也可自然发生。门体循环分流后，经肠道吸收的蛋白质分解产物，不再经肝脏解毒而直接进入体循环，因而导致神经系统中毒性变化，这比由于血氨增高引起损害的可能性更大。如果脑和脊髓同时受损则称"肝性脑脊髓病"（hepatoencephalomyelopathy）或"分流性脑脊髓病"（shunt encephalomyelopathy)。如仅累及脑部称"慢性肝脑变性"，仅累及脊髓则称"肝性脊髓病"或"门体性脊髓病"。

(一) 慢性肝脑变性

为慢性肝脏病变引起的进行性脑部变性损害。病程可长达数年，出现震颤，构音困难及痴呆等症状，无家族性，血氨多增高。

1. 病因与发病机制 因肝硬化经手术或自然发生门脉系统分流所致。或因肝细胞病

变，血氨不能合成尿素排出体外，导致脑部中毒性损害。

2. 病理　肉眼可见在大脑皮质和白质连接处，纹状体特别是壳核以及小脑白质，有弥散性层性坏死，伴以微腔形成。显微镜检查，Victor 等描述有 3 个主要改变：原浆型星形细胞的数目及大小均增加；星形细胞有核内包涵体以及在较深部皮质，皮质下，基底节及小脑有弥散性呈片状的神经元及髓鞘变性。大脑皮质深部可有数目很多的 Alzheimer Ⅱ型星形细胞，其核大而苍白，偶见分叶或形状不规则，有一或两个核仁，核膜清晰，表面有脂褐质样的颗粒，一般常规 HE 或尼氏染色显示胞浆很少。这种星形细胞也见于基底节、下丘脑、脑干、小脑甚至脊髓灰质。如用免疫组织化学染色观察胶质纤维细胞蛋白为阴性，但正常各型星形细胞则为阳性。至于 Alzheimer 1 型星形细胞则罕见。脑皮质深部神经元及髓鞘变性及缺失，可伴以微腔形成，呈层性或假层性坏死。有的区域整个皮质神经元缺失而无微腔形成。上述改变也可见于基底节。曾有作者在大脑皮质及基底节见有 Opalski 细胞，它是一种大而苍白的细胞、核圆形，胞浆含有细微颗粒，伊红染色呈粉红色，用尼氏染色呈灰蓝色。此外，有时可发现中央性脑桥髓鞘溶解症的病理改变。

3. 临床表现　均见于成年人，病程呈进行性发展，头及肢体震颤、构音困难并出现步态不稳等共济失调体征。基底节受损后可出现肌强直、舞蹈指划动作、进行性痴呆、双侧锥体束征阳性。脑电图呈弥散性异常，血氨增高，历时数年。另有肝脏损害的征候，但不死于肝昏迷。

4. 诊断及鉴别诊断　根据肝脏功能损害，血氨增高，多有门体循环分流，神经精神症状呈进行性发展，没有角膜 K－F 环，不难诊断。应注意和肝豆状核变性鉴别，后者多见于儿童及青年，有家族倾向，有角膜 K－F 环，血氨不增高，且血浆铜蓝蛋白降低。

5. 治疗　主要应限制蛋白质食物的摄入，以减少血中蛋白质分解产物的含量，多给碳水化合物，一般可改善病情。中和血氨的药物如谷胺酸、精胺酸，及乙酰谷酰胺等可能有暂效。有人采用结肠切除术治疗效果不定。此外，应注意对症处理。

（二）肝性脊髓病

肝性脊髓病（hepatic myelopathy）又称门体性脊髓病（portosystemic myelopathy），多见于肝硬变的患者。

1. 病因与发病机制　同慢性肝脑变性。Pant 等温习 20 例门体循环分流后引起痉挛性截瘫的患者，内中 15 例发生在门体分流术后，另 5 例并非经过手术而是自发的形成分流。此时，由肠道吸收的蛋白质分解物质，不经肝脏解毒，而直接进入体循环，引起脊髓中毒性损害。此外，肝细胞损害后，血氨增高也可能是致病的因素。

2. 病理　脊髓损害多见于肝硬变的晚期，主要在脊髓侧索中的锥体束脱髓鞘，同时伴以胶质组织增生。脊髓中其他结构变化极轻微，且一般病变范围均在颈脊髓以下。

3. 临床表现　脊髓症状一般出现在门体分流后半年至 7 年（平均为 2 年）之内。呈缓慢进展的轻截瘫，下肢肌张力痉挛性增高，腱反射亢进，出现踝阵挛及锥体束征。上肢受累较轻，无肌肉萎缩，无感觉障碍。小便失禁者极为罕见。个别患者有手震颤或发声困难等脑部症候。此外，具有肝硬化的临床症状如肝大、蜘蛛痣、食道静脉曲张或出血，肝功异常包括血氨含量增高等。

4. 诊断及鉴别诊断　根据典型临床表现不难确诊。急性病毒性黄疸型肝炎可并发脊

髓病变，但起病急，呈横贯性脊髓损害，如双下肢截瘫，有感觉缺失平面及大小便括约肌障碍，脑脊液检查无异常，其发病原因是由于病毒直接感染或属免疫反应所致。

5. 治疗 同慢性肝脑变性。主要为限制蛋白质食物的摄入。口服降低肢体肌张力的药物如氯苯氨丁酸（baclofen）50～100mg/次或盐酸乙哌立松（eperisone HCL）50mg/次，有缓解症状的疗效。

（三）肝性脑病

肝性脑病（hepatic encephalopathy）又称肝性昏迷，是肝脏功能衰竭引起的较常见的脑部严重结局之一。但肝性昏迷既使发生后，仍有可能恢复。多表现为精神意识症状，常伴以血氨增高，酶代谢紊乱及神经递质传导障碍等。

1. 病因与发病机理 多因各种肝炎及各种原因引起的肝硬化，肝功衰竭，门腔静脉吻合术后以及消化道肿瘤压迫引起的门脉高压，肝癌，暴发性病毒性肝炎等症。本病患者多数有血氨增高，主要由于肝功低下后，进食的蛋白质，不能分解变成尿素而排出体外，消化道出血、电解质紊乱及腹腔感染等原因所致。神经系统氨中毒曾认为是发生本病的主要原因，但从氮代谢的研究发现，昏迷的发生发展，与氨含量并不平行，故提示脑部功能障碍不仅是氨中毒因素。另认为内源性因素如和假神经递质引起神经传导障碍有关。因从食物中摄取的某些氨基酸，如苯丙氨酸及酪氨酸，在肠内经细菌的氨基酸脱羧酶作用产生的苯乙胺和酪胺，不能在肝内清除，或因门体循环分流而使这两种胺，直接进入脑组织，在脑内又受非特异酶的作用形成β-羟苯乙醇胺和鲸胺，后二者取代了中枢神经系统中的正常传导递质如去甲肾上腺素及多巴胺等，因而发生神经传导障碍。此外，肝性脑病时，血及脑脊液中，因食物代谢而来的短链脂肪酸增多可能对神经元或突触膜有毒性作用。另如糖原异生作用减弱等均对发病有一定的影响。

2. 病理 脑部大体标本观察可能无何异常。光镜检查在大脑皮质深部、豆状核、齿状核、丘脑、脑干的黑质、红核、脑桥核可见弥散性“原浆型星形细胞”增生，其数目和大小均增加。它们可能是 Alzheimer Ⅱ 型星形细胞。这样的星形细胞变化，在所有死于肝衰竭的患者均可发现，其变化和神经系统损害的程度及时间大致成正比。半数患者脑主质可有脑水肿，但属继发性改变，神经元仍保持正常。

3. 临床表现 依原有肝脏疾患的性质，以及病情轻重急缓而不同。神经精神症状比较复杂，但以精神意识障碍为主。先有情绪异常，表现欣快，行为举止反常或淡漠少言，吐词不清，持续数日至数周。以后意识转模糊，定向力及记忆力降低，精神错乱，昏睡而终于昏迷。多有扑翼震颤，双侧锥体束征，少数有共济失调及抽搐发作等症候。大多数患者血氨增高，脑脊液检查外观透明无色，压力及细胞数正常，蛋白及氨含量升高。脑电图呈双侧对称性慢波，有时出现三相波。

4. 诊断及鉴别诊断 根据有肝脏病史，精神障碍及扑翼震颤，且多数血氨增高，即应考虑肝性昏迷的诊断。伴有发烧者应和脑膜炎，脑炎鉴别，后者脑脊液检查可有炎性特征。疑有肝癌颅内转移者，脑部 CT 扫描有助确诊。

5. 治疗 停用蛋白质饮食，待症状恢后方可逐渐给予。口服黄连素或新霉素等抑制肠道中的细菌生长以减少肠内氨及鲸胺形成。降氨药物可采用精氨酸 10～20g 或谷氨酸钠 20g 加入 10%葡萄糖溶液 500ml 中静脉滴注，每日 1 次。左旋多巴制剂口服，以取代脑组织中的假性神经传导递质。因左旋多巴进入体内形成多巴胺并可转化为去甲肾上腺素。

内源性肝性脑病应积极保肝治疗，并应用支链氨基酸。此外，应注意消化道出血，电解质及酸碱平衡紊乱的处理。严重抽搐发作者应极其慎用静脉使用镇静剂，若必须应用，可从小剂量安定类试用。一般先用水化氯醛及副醛灌肛为妥。急性重型肝炎引起的昏迷，可采用促肝细胞生长素。以肾上腺皮质激素抑制强烈的免疫反应应慎重应用。脑水肿易见于暴发性肝性脑病，可采用甘露醇静注或快速静滴，一般每次 1～2g/kg，每 6～8 小时 1 次。

（李大年　于丕先）

第三节　心脏直视手术所致神经系统损害

应用体外循环人工心肺机行心内直视手术如二尖瓣或主动脉瓣置换术、先天性心脏缺损修补术、心室壁瘤切除术、冠状动脉搭桥术及心脏移植等，均有引起中枢神经系统，尤其是脑部损害的可能。近年来由于手术技术和人工心肺机不断的改进已使脑部的并发症显著降低，但仍未能完全避免。

一、脑损害的发生率

较早者如 Sotaniemi（1980）报道 100 例心瓣膜置换术的脑损害发生率为 37%，术后死亡者 4 例（4%），内中死于脑损害者 2 例，因心脏或腹内出血者各 1 例。Gonzaley－Scarano 等（1981）报道 1427 例冠状动脉搭桥术后引起神经系统并发症者 18 例，占 1. 3%。内中死亡 6 例（33%）。Roach 等（1996）报道 2 018 例多中心前瞻性研究冠状动脉搭桥术后引起的脑损害，发现6.1%（129 例）发生脑部损害，损害分为两类（均以观察至出院时为止）一类重者占 3.1%，内中包括死于脑部损害者 8 例，非致命性卒中 55 例，TIA 2 例及昏睡者 1 例；另一类较轻者占 3.0%，包括智力衰退者 55 例及出现抽搐发作者 8 例。作者认为脑部损害仍属比较常见而且严重。

国外自 60 年代末对难治性心力衰竭患者，有选择性的采用心脏移植治疗，所引起的神经系统损害现已由早期的发生率 54%，随着术后监护技术的发展和新的免疫抑制剂的应用逐渐降低。但术后排异反应和感染仍然是影响生存和生活质量的主要因素。

二、病因及发病机制

心脏直视手术引起神经系统损害的原因，既往作者曾对许多可能的因素做过分析研究，诸如年龄、性别、瓣膜病钙化的程度、心律、灌注时间、平均血流速度，手术中低血压、低温及缺氧、手术时间的长短、人造瓣膜的类型、使用的氧合器类型、手术前是否患过神经系统疾病以及手术中难以预料的意外等。但看来难用单一因素解释（Sotaniemi, 1980）。现将比较主要者依次叙述如下：

（一）不适当的脑灌注

包括低灌注压和灌注时间较长。

1. 低灌注压　Tufo 等认为体外循环时的平均动脉压，其降低的水平和时间的长短，对脑损害有关。在他观察的患者中，平均动脉压在 60mmHg 或以上时，脑损害的发生率为 27%，在 50～59mmHg 时为 45%，40～49mmHg 时为 55%，在 40mmHg 或以下时，则增高

至78%。即低于40mmHg和在60mmHg以上者两相比较，前者脑损害的发生率是后者的3倍。有学者（Gonzalez - Scarano等 1981）在回顾大系列冠状动脉搭桥术后引起神经损害时，也认为平均动脉压宜维持在50mmHg以上为好。Branthwaite（1973）指出当体外循环开始时，动脉压突然下降，此时脑灌注由有搏动性的变成无搏动性的，使脑部自动调节发生障碍，并且难以代偿，以致影响脑功能。从年龄因素来看，Tufo等发现年龄低于40岁，即使平均动脉搏压持续降低，脑损害的机会仍可保持较低；如果在40~50岁，平均动脉压又在40mmHg以下，则脑损害的发生率即可升高。他提出对于老年患者，动脉压宜保持在60mmHg。与此相反，如Sotaniemi（1980）认为灌注的平均动脉压，对脑损害的重要性小，而灌注时间长为脑损害的危险因素，并且认为与年龄因素也无关。

2. 灌注时间长 根据Sotaniemi的统计，灌注时间在2小时以下者，有19.5%患者发生脑损害，而在2小时以上者，则升至51.9%，且在统计学上有显著差异。Branthwaite（1972）的统计，发现灌注时间超过180分钟者，35. 3%患者发生脑损害，在121~180分钟者，为29.2%，在90~120分钟者为15.1%，在61~90分钟者为21.0%，在31~60分钟者为8.1%，30分钟以下者为7.4%，所以认为灌注时间长，脑损害的可能性就随之增加。另有认为灌注时间超过2小时，年龄又大，出现脑损害的机会也要增加。如有统计在50岁以下者，体外循环时间超过2小时，则比小于2小时者，其脑损害要多2~3倍。如果年龄在50以上，平均动脉压又在50mmHg以下则灌注时间越长，发生脑损害者也越多。

（二）微栓塞形成

认为脑损害是由于脑部微栓塞所致。Branthwaite及Sotaniemi比较强调栓子来源于体外循环。栓子组成可以是气体、去泡沫剂颗粒，瓣膜的碎片或脂肪。气栓是在行左心手术和间隔缺损手术时尤多发生。脂肪栓塞则主要来自手术过程行胸骨切开术或因纵隔中的脂肪球进入心包腔而被吸入灌注系统所致。

（三）术前有神经系统疾病

Sotaniemi发现术前患过脑血管意外或晕厥发作者尤易术后发生脑损害，而术前有短暂性脑缺血发作者并不易引起脑损害。如在他报道的一组病例中，术前有脑血管意外及晕厥发作者各9例，术后各有6例发生脑损害；而术前有短暂性脑缺血发作的5例，术后只有2例发生脑损害。此外，术前有癫痫者3例，术后2例出现脑损害。术前神经障碍包括脑栓塞、动脉粥样硬化、癫痫、先天性基底节病变、急性缺血性脊髓损害以及既往在搭桥手术后发生过偏瘫者。但Tufo等的看法与此相反，认为脑损害的发生与术前有否神经疾病无关。

（四）年龄

单从年龄来看，较早者如Javid等（1969）即指出随年龄增加，脑损害者也增多。Branthwaite的统计中：在61~70岁者，38.5%发生脑损害，51~60岁者为32.6%，41~50岁者为19.2%，40岁以下者发生率更低。与此相反，根据Sotaniemi的统计，则脑损害的发生与年龄无关。

（五）术中大量失血

术中大量失血与脑损害有关，而失血的多少和手术时间长短又有关联。在Sotaniemi的患者中，有10例术中失血超过2 500ml，内中9例术后发生脑损害。

（六）术中难以预料的意外及其他

如术中氧合器发生故障导致动脉氧压值下降等可致脑损害。冠状动脉搭桥术后心律失常或严重的稀释性贫血均可促进神经障碍的发生。至于主动脉瓣及二尖瓣膜钙化的程度等是否有关，均不肯定。

心内直视手术导致颅内大出血的患者，Humphreys 等（1975）考虑和应用心肺机时，所灌注的预充液中有高渗溶液，可使脑部皱缩，引起交通静脉（桥静脉）受牵扯而破裂有关。此外出血还应考虑和手术时头部位置、应用抗凝剂肝素、上腔静脉或右心房压力升高、低温或动脉血气分析变化有关。

关于心脏移植引起神经系统损害，Sila（1989）曾做过分析，在发生脑血管意外的尸检组中，50%患者发现缺血缺氧性神经元损害、层性坏死及陈旧或新近的梗死。并认为缺血缺氧性改变和心肺机的平均动脉压低于 50mmHg 以及术后低灌注及循环衰竭有关。发生新近梗死者占尸检患者的 13%，则和急性心脏排异引起的心脏栓塞、术中主动脉弓血栓形成、脂肪栓塞以及脑血管粥样动脉硬化有关。脑内出血者罕见，如果发生，其机制或许是在脑部自动调节功能有障碍下，血压及脑血流突然增加导致较高的脑灌注有关。对于术后出现脑病和精神行为障碍者，可能和大脑缺氧缺血有关，此外，和多种代谢失常如肝、肾功能障碍也有关。发生抽搐的患者除和术后脑部较高的灌注压有关外，严重代谢障碍特别是和低镁血症有关。另因手术需要免疫抑制剂控制排异反应，故可导致 CNS 发生机会性感染引起多种真菌、病毒、弓形体病及细菌性等病原体感染，但感染的高发期并不在术后的第 1 个月内，而是在术后的半年以内。

三、病　　理

大系列的报道为 Aguilar 等（1971）214 例尸检资料的分析，内中 31 例（15%）为正常脑，其他脑部皆有病变。主要为：①脑部小血管栓塞；②急性脑内点状、血管周围或局灶性蛛网膜下腔出血；③急性广泛性缺血性神经元损害（称三联症）。脑部小血管栓子可由脂肪、纤维素血小板或晶状（polarizable）物质等所组成。出血为广泛散在及新鲜的，多位于大脑及蛛网膜下腔，出血发生的原因是由于缺血、缺氧及中毒代谢障碍所致。急性神经元变性常见于海马的 Sommer 氏段、枕叶距状皮质、苍白球的内部（parsinterna），偶见于大脑皮质的狭长带及中央灰质。在病变区域神经元死亡遍布，反映着缺血缺氧的后果。此外，如发现脑软化，则主要见于大血管手术所致。Witoszka 等（1973）在 20 例尸检材料中，见 16 例有病理改变。最常见者为缺氧性神经元损害（13 例），它常位于海马、大脑及小脑皮质。其次为脑梗死（8 例，临床多为局灶性运动障碍），严重的弥散性皮质坏死（6 例）、钙质颗粒所致的栓塞（3 例）及小脑扁桃体疝（2 例）。分析死亡原因，有 9 例是由于脑损害，其余为脑外因素如心肌梗死，持久性出血、休克或动脉栓塞等。Tufo 等（1980）尸检 10 例，内中 9 例脑部有损害，主要发现为小的，多发性弥散性全脑白质及灰质缺氧性改变，尤易见于海马。急性期可见局部区域组织空泡变（tissue vacuolation）和神经元死亡（7 例）。此外，灰质中有栓塞灶。

与上述者不同，Humphreys 等（1975）报道 16 例术后引起颅内大出血的病例，其中 12 例见于尸检，另 4 例经手术证实。有 11 例为不同部位的硬膜下血肿，出血量在 15～60ml；1 例为硬膜外血肿，出血量为 175ml；另 4 例为脑内血肿，出血量为 15～60ml（内中 1 例

在蛛网膜下腔有不足15ml血液)。

Montero等(1986)分析死于心脏移植患者23例的神经病理(脑和脊髓),仅4例(17%)未见异常。大多数为血管性损害(60%),其次为感染(20%)。脑部血管性损害包括血栓形成、栓塞、陈旧性或新近的梗死以及新近的出血,有的是继发于循环衰竭(后者包括术后低血压,心排出量减少或周围血管阻力增加)。CNS感染主要源于免疫抑制剂的应用,发现的病原体为巨细胞病毒、曲霉菌、念珠菌、弓形体虫等。感染的原发病灶绝大多数在肺部,其次为心脏。在既往的报道中,曾发现肿瘤,且以淋巴瘤最多(Penn, 1982)。

四、临床表现

神经系统的损害可累及各个水平,但以大脑损害最为多见(79%),依次为小脑、脑干及脊髓。周围神经损害,如臂丛或尺神经损害等应考虑在手术时,该神经因被拉扯或压迫所致。中枢神经系统的损害可呈弥散性或局灶性。症状严重者在手术过程中即发生昏迷,并且出现的神经症候,一直持续到死亡;轻者症状持续几天而消失,但也可留有长期后遗症。常见的症状有昏迷,精神混乱、谵妄、智力障碍、失语、不同程度的偏瘫、四肢瘫、中枢性面瘫、感觉障碍、视力障碍、象限性偏盲、病理反射阳性。少见者为瞳孔不等大、眼球震颤、复视、三叉神经障碍及出现吸吮反射等。有时症状出现在手术几天之后,如在冠状动脉搭桥术后2~3天。

Sotaniemi在100例心瓣膜置换术后引起脑损害的37例,其中偏瘫24例,属大脑半球损害所致者22例,脊髓损害所致者2例,属右半球损害者16例,左半球损害者6例。这种右半球易受损的现象早在Javid等(1969)的报道中即曾提到。Sotaniemi认为和在体外循环过程中,两侧半球对受损后出现症候的阈值不同有关。曾有作者注意到应用心肺机行心内直视手术,可导致颅内大出血,且多在术后几小时至几天之内即出现典型颅内血肿(硬膜外、硬膜下及脑内)的占位性临床表现,如逐渐昏迷、抽搐、一侧瞳孔大及对侧偏瘫等脑疝的征候。

心脏移植发生的神经系统损害,其临床表现轻重不同,大致可分为3类:①脑血管性:可因脑部血栓形成,栓塞、缺血缺氧、脑内出血、排异反应,心力衰竭、肾功衰竭、败血症等出现头痛、精神行为异常、短暂性失语、抽搐发作及不同程度的偏瘫甚至昏迷;②中枢神经系统感染:多因应用免疫抑制剂导致机会性脑部感染如曲霉菌、念珠菌、隐球菌、弓形体、巨细胞病毒、疱疹性病毒以及细菌性感染引起的脑膜脑炎;③免疫抑制剂引起的损害:长期应用皮质类固醇激素引起的情绪欣快、激动、类固醇性肌病等。自从采用环孢菌素(cyclosporine)以来,一般应用激素的剂量已降低,使上述症状也减少,但环孢菌素除对肾及肝脏有毒性作用外,还具有一定的神经毒作用,可以引起感觉异常、视幻觉、肢体震颤、抽搐发作、白质脑病、小脑性共济失调、脊髓病、括约肌障碍及轴突性及脱髓鞘性周围神经病。此外,有少数患者因持久的排异反应而长期应用免疫抑制剂导致肿瘤特别是淋巴瘤的发生。这3类损害可程度不同的表现在同一患者,故应仔细观察,以便弄清症状发生的确切原因。

脑电图检查:有学者对65例行心瓣膜置换术的患者,采用传统的脑电图描记,观察术前、术中及术后1年之内的变化。发现术前若出现短暂的delta波发放、异常的尖波及

主要为低频率活动，只要有上述一种或一种以上改变，则术后79%患者可能出现脑功能障碍，因此认为脑电图描记，对预测预后有一定的意义。再就脑电图异常来看，主要表现在delta波方面，在有脑损害组比无脑损害组几乎增加了6倍，并且消失也慢（Sotaniemi 1980）。

另有学者企图在手术过程中，应用脑电图监护，观察是否出现脑损害，以便加以防止。如Branthwaite曾用高度过滤脑电描记法（heavily filtered electroencephalogrophy），即过滤达至极小的电干扰，用慢速记录，发现在灌注的开始，有62.9%的患者出现电活动变化，变化为：①骤然或逐渐的描记上升；②双相活动；③电活动受到抑制。他认为这些变化主要和动脉压突然下降有关，指出灌注的开始，是引起脑损害的最危险时刻，因此一方面设法改进心肺机，一方面在此时予以升压药物如阿拉明，结果使脑损害的发生率由原来的19.2%（1970），降至7.4%（1975）。Witoszka等（1973）用等电位描记（isoelectric record）观察100例，发现术中出现的异常脑电活动是基本节律变慢每秒至少3个波，并且至少持续60秒。在他的统计中，存活的50例，内中7例（14%）术中有脑电图改变，而这7例中有6例（85%）术后有神经障碍。在手术后期间死亡的45例中，有25例（55%）术中脑电图有改变，而内中23例（92%）术后有神经障碍。另5例在术中死亡者，其手术时间均超过两小时，并且皆出现了脑电图的改变。因此手术中若出现脑电图改变，的确和术后有脑损害有关。不过Witoszka也指出，有些患者，术中虽然有脑电图改变，术后也可不出现神经障碍，反之，术中虽然无脑电图改变，术后也有可能出现神经障碍。

五、诊断及鉴别诊断

根据神经系统的症状系发生在心脏直视手术的过程中或手术之后，故诊断为手术引起的并发症并不困难，但分析引起神经系统受损的原因常非易事，这是由于导致损害的因素多系综合性的。一般出现局灶性体征如偏瘫、失语、截瘫及四肢瘫者多为血管性的，且以缺血性损害者最多。若系弥漫性脑损害的症状如昏迷、精神障碍、认知和心理障碍以及抽搐为主者，常系脑部缺血缺氧所致。若系心脏移植手术，且经过较长期或大剂量应用过免疫抑制剂者，若出现高热及各种脑部症状者除应考虑和持久的排异反应有关外，应注意是否已发生机会性脑部感染，如霉菌性、病毒性或细菌性（以Listeria monocytogenes多见）脑膜脑炎等。上述病因可据情采用脑部和脊髓CT及MRI等影像学方法以及腰椎穿刺检查CSF以助确诊。对于感染病原学的检查可从CSF及血清经PCR技术查找病原或经间接荧光免疫等方法检测抗体以助明确病因。对于周围神经损害多见于手术过程中较长时间的机械性压迫所致。

六、治疗及预后

对缺血缺氧的患者应调整血压并及时应用高压氧治疗，根据病情需要应用脱水剂如20%甘露醇及速尿，以减轻脑水肿。保护心、脑的药物如1-6-2磷酸果糖均可采用。并应密切观察水、电解质变化，出现紊乱者及时纠正。对抽搐发作者据情给予卡马西平及安定类药物予以控制。对继发脑部感染者应及时发现并根据不同病原体给予药物治疗。一般营养支持治疗有利于康复。少数颅内大出血者宜手术处理。对出现神经障碍的患者，有人做过较长期的随访观察，发现偏瘫者较易恢复，在所见的24例偏瘫患者、两个月后即有

13例完全恢复，一年后再随访，仅7例仍有轻度偏瘫、智力障碍、失语或精神运动性发作（Sotaniemi 1980）。

总之，对于心内直视手术后的神经系统损害，主要应注意预防。随着手术技术、设备及药物的不断发展，预后也不断改善。

临床病理讨论

病历摘要 男性，34岁，于1980年11月29日入院。患者在15年前因严重感冒，在当地医院就医时诊为“风心病”，以后每逢体力劳动后即有心慌气短。逐渐加重，1年来不能参加体力劳动。入院检查：体温36.6℃，脉搏95次/min，呼吸20次/min，血压105/70mmHg，神志清晰，营养发育一般，二尖瓣面容，无紫绀，胸廓对称，心尖搏动不清，心率115次/min，心律绝对不整，心尖区可触及舒张期震颤，第一心音亢进，可闻及隆隆样舒张期杂音及Ⅲ级收缩期杂音，$P_2 > A_2$。临床诊断：风湿性心脏病、二尖瓣狭窄及关闭不全、心房纤颤、心功能Ⅲ级。

手术情况 于1981年2月26日在静脉复合麻醉、体外循环、气管插管下行二尖瓣置换术。术中全身肝素化，按每公斤体重3mg经心耳内注入。经房间沟切口切开左心房。探查二尖瓣，见瓣膜弥漫性增厚，瓣口很小。剪除瓣膜后测量瓣环，直径为28mm，取本院自制的生物瓣送入瓣环，结扎牢固，缝合心房切口，一次除颤心脏复跳。血压稳定后，停止体外循环，给鱼精蛋白中和肝素后止血关胸。

人工心肺机运转情况 用日本DC-2型人工心肺机，鼓泡式氧合袋。机器预充液：5%小苏打400ml，20%甘露醇250ml，10%氯化钾50ml，乳酸林格氏液2 300ml，共3 000ml。人工心肺机运转98分钟，循环阻断68分钟。转流中食道温度最低27℃，缝合心房后开放主动脉前33℃。动脉灌注压阻断循环开始时为40mmHg、17分钟时升至85mmHg；28分钟时升至100mmHg；44分钟为105mmHg并持续至67分钟，然后逐渐下降，开放主动脉时为80mmHg；停机时为80mmHg。

术后情况 术后血压降至70/50mmHg，给升压药，稍能睁眼及咬牙。术后3小时45分钟拔除气管插管，体温升至39.4℃，于拔管后50分钟出现陈施氏呼吸，15分钟后又重新插管，插管前呼唤患者可睁眼，插管后未再睁眼。当夜继用升压药维持血压在100/80mmHg左右。心率150次/min，呼吸28次/min，体温38～38.5℃，两侧瞳孔等大，光反射存在，有时稍躁动。翌晨神志仍不清，呼之可睁眼，局麻下行气管切开，用人工呼吸器，此后呈中度昏迷，生理反射减弱，无病理反射。晚间开始全身小抽动，每3～4分钟1次，发作时两上肢屈曲，下肢伸直内旋，面部肌肉痉挛。曾用脱水利尿药、激素、ATP等药物控制脑水肿及神经营养药物。术后第3天给华法林抗凝治疗，术后第4天全身仍有频繁抽搐，出现双侧霍夫曼氏征阳性。术后第5天发现呼吸性碱中毒。术后第8天开始痰多，有臭味，并有血尿。术后12天双肺罗音增多，呼吸极度困难，此时已用过多种抗生素，下午无尿，血压下降，给升压药及利尿药无效，当晚呼吸心跳停止死亡。

病理检查 尸检在死后16小时进行。主要病变在脑部。硬脑膜较饱满，左顶部硬膜下有极薄层出血，脑回较扁平，脑沟变窄，脑表面血管较充盈，颅底结构包括威利司环无异常。未发现脑疝。显微镜检查（HE、尼氏、Loyez及Luxol Fast Blue髓鞘及PTAH染色）：见两侧额、顶、枕、海马、豆状核及尾状核、中脑、延髓及小脑均有弥漫性神经细胞损

害：尼氏体溶解，核偏位。在额中回，中央前回、中央后回及延髓橄榄核可见缺血性细胞改变和均质性变。小脑浦肯野细胞除尼氏体溶解外，并有脱失。Bergmann 细胞增多，颗粒细胞层变稀疏。全脑弥漫性星形胶质细胞增生，个别区域如右前中央回及延髓有胶质结节。大脑皮质尤以额、顶叶毛细血管显著增生及内皮细胞增殖变厚。额叶软脑膜下小量出血。右前中央回及左顶叶少数点状出血。额、顶叶小区域髓鞘脱失（图 39-6～9）。病理诊断：①急性缺血缺氧所致中枢神经系统损害；②二尖瓣置换术后状态、慢性风湿性心瓣膜炎、纤维素性心包炎、陈旧性风湿性心肌炎（瘢痕形成）、心肌肥大；③左肺上叶萎缩及纤维素性黏连、左肺灶性坏死、慢性肺郁血；④肾浊肿、紫绀；⑤肝轻度脂肪性变；脾充血。

讨论 本例脑部神经病理检查主要发现为全脑弥散性缺血性细胞改变，且以大脑皮质，特别是额、顶、颞叶、小脑及延髓为重；胶质细胞主要是星形胶质细胞弥漫性增生；部分软膜下及脑皮质内点状出血；大脑皮质尤以额叶及顶叶毛细血管显著增生及增殖，这些均符合急性脑缺血缺氧性损害。至于死亡原因估计和脑干损害严重关系密切。

本例于术后即出现血压下降，需药物维持，继而出现陈施氏呼吸，约 5 小时开始发现意识障碍，进而昏迷，痫性发作及双侧病理征阳性等神经系统症状。关于本例引起脑损害的原因，推测和术中动脉灌注压不甚稳定，术后血压下降以及术后拔除气管插管较早等因素可能有一定关系。

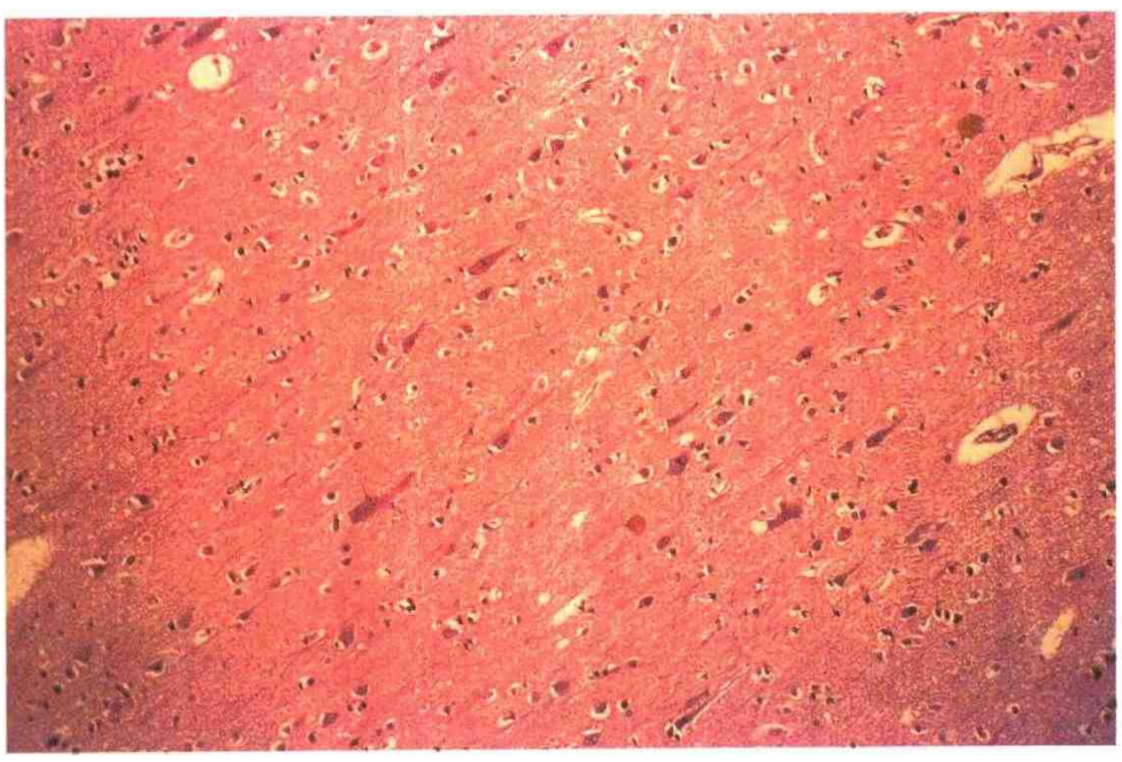


图 39-6 中央前回神经细胞缺血性变 HE×100

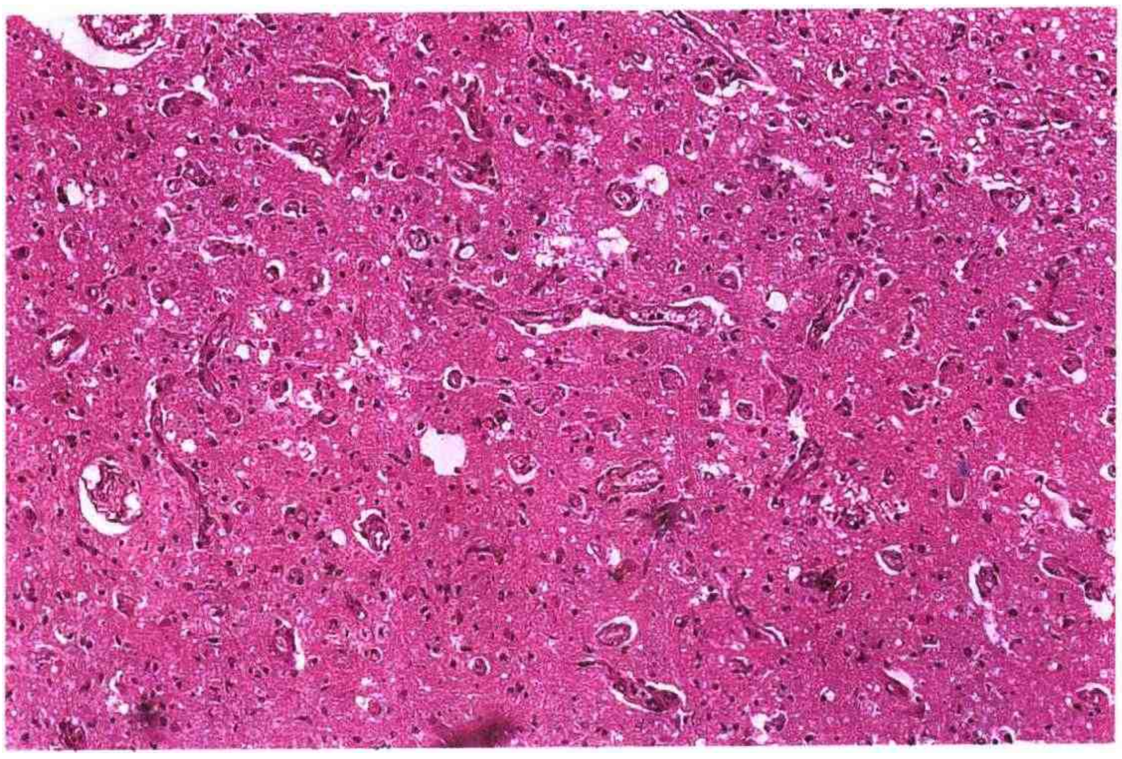


图 39-7 中央后回毛细血管大量增生，管壁增厚及胶质细胞弥散性增多 HE×100

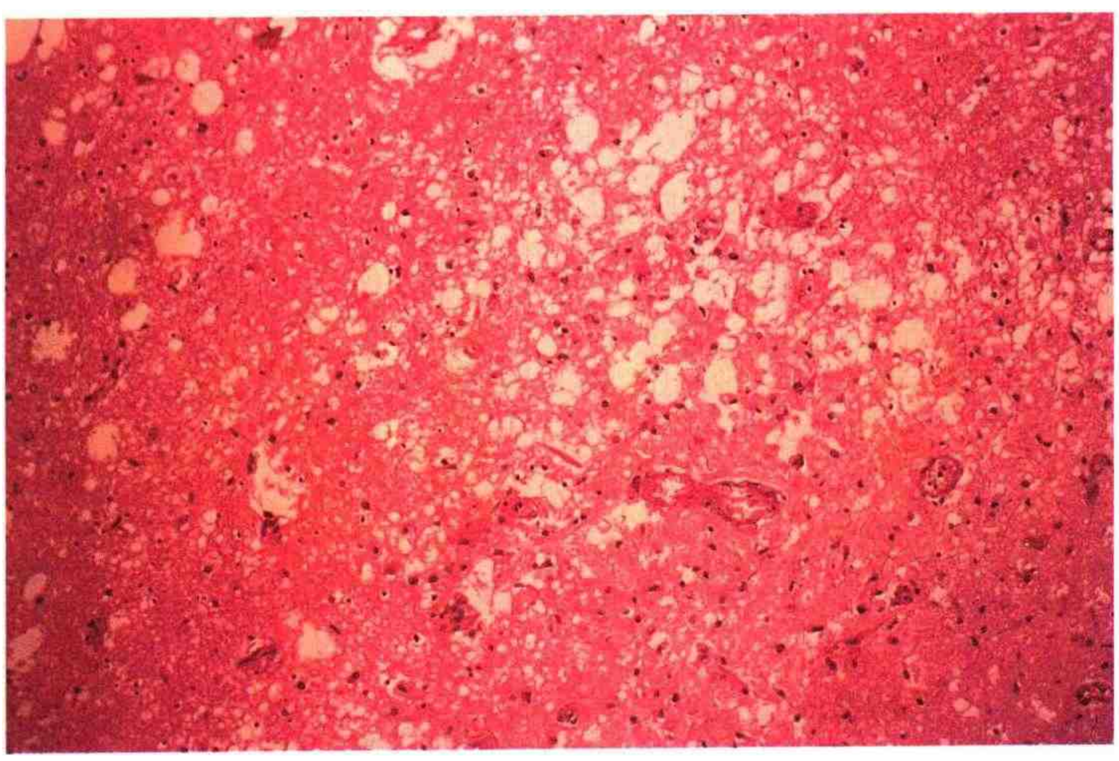


图 39-8 左顶皮层小梗死灶旁毛细血管增生，胶质细胞增多 HE×100

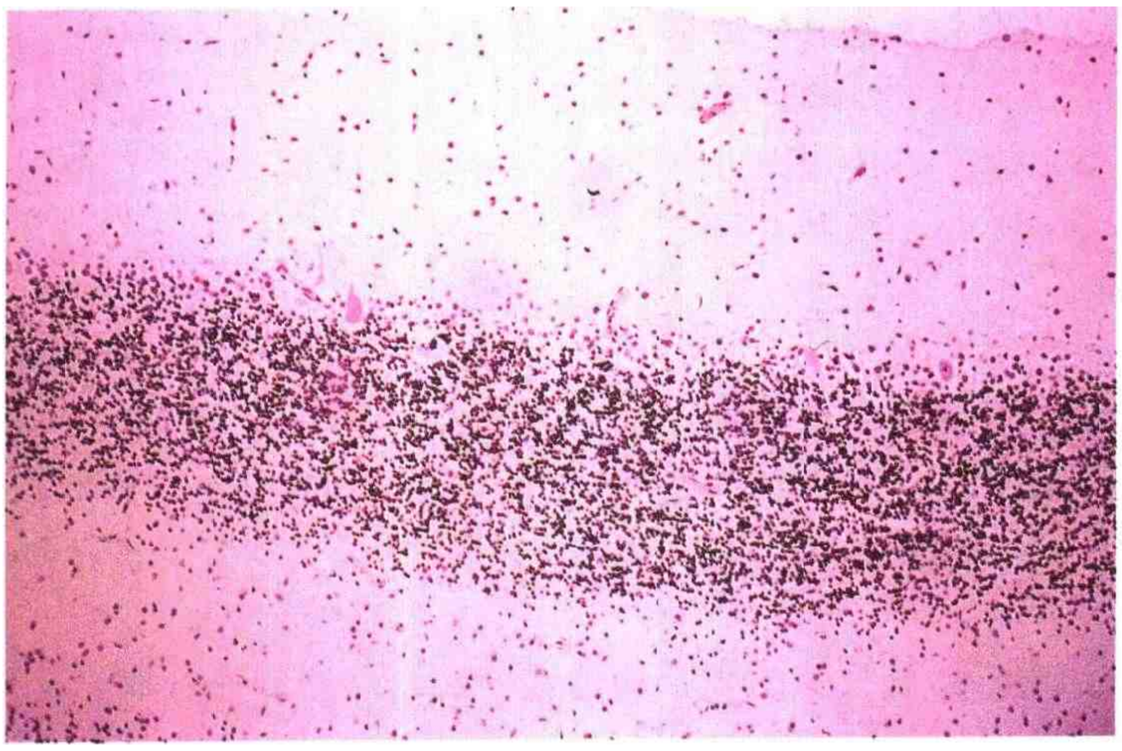


图 39-9　小脑普肯野细胞脱失　尼氏×100

（李大年）

第四节　柞蚕蛹脑病

柞蚕蛹脑病是柞蚕养殖区散在发生的一种中枢神经系统疾病，系由进食柞蚕蛹而诱发，病例主要分布在东北、山东地区。

一、病因及发病机制

在东北、山东一带有着较悠久的养柞蚕历史，柞蚕蛹因富含蛋白并且味美而被人们经常食用。柞蚕蛹的来源一方面是工业生产将柞蚕茧煮沸缫丝后的副产品，另外有从柞蚕茧直接剥取得到的柞蚕蛹。柞蚕蛹的食用方法较多，有水煮、盐渍、油炸等烹调方式。

柞蚕蛹脑病的发病机制尚未明确，有学者认为柞蚕在做茧之前感染了“微粒子病”，但尚能继续转变成蛹，而其体内的蛋白质已变性分解并产生毒素，此毒素具有嗜神经细胞的亲和力，作用于感受性强的机体，影响到中枢神经系统而发病（王希晟　1984）；另有学者认为是个体对柞蚕蛹体内的某种蛋白质敏感而引起的变态反应性脑病（汤洪川等　2000）。

二、临床表现

本病多见于成人，儿童亦有发生，男女均可患病。主要临床表现为头晕、恶心、呕吐、震颤、行走不稳等症状。严重者出现肢体瘫痪、尿便失禁以及昏迷、抽搐等。精神异常者常有胡言乱语、幻听、幻视及谵妄症状（车承福等　1989）。查体可见眼睑、眼球、面部及肢体的不自主震颤，站立不稳、行走困难、偏瘫、昏迷、病理反射及脑膜刺激征。

症状一般在进食柞蚕蛹后 24 小时内出现，并逐渐达到高峰，持续数日至十余日，然后缓慢恢复，一般病程呈良性过程。本病发病及病情轻重与进食蚕蛹量无相关性。

实验室检查　大部分患者血中白细胞轻度增高，主要为粒细胞增高。腰穿脑脊液压力一般正常，少数患者蛋白及细胞数可有增高，大多数患者无明显改变。少数患者血清肌酸激酶可有增高表现，可能与中枢神经组织受累有关。

辅助检查　大多数患者脑电图可有明显异常改变，主要表现为广泛性的慢波，多无局灶性的改变及癫痫样放电。颅脑CT检查均无异常改变。

三、诊断及鉴别诊断

根据有近日进食柞蚕蛹史，首先出现头晕、恶心、呕吐，然后有舌、面部、四肢肌肉震颤及站立不稳等肌张力增高和共济失调症状，严重者出现谵语、躁动不安、幻听、幻视以至昏迷表现，且有脑电图异常，以及脑脊液和脑CT检查均无明显异常改变，即可做出诊断。

本病须与农药中毒、颅后窝病变、病毒性脑炎、急性脑血管病、美尼尔氏病等相鉴别。

四、治疗及预后

可采用综合治疗的方法，主要应用糖皮质激素、维生素治疗，同时可给予东莨菪碱、安坦改善震颤、眩晕症状，注意防治脑水肿，以及补液、预防感染、给予营养脑细胞等治疗。本病病程呈良性过程，预后良好，一般在半月内痊愈，少数重症者恢复较慢。

临床病例讨论

病历摘要　男性，35岁，工人。因恶心、呕吐、周身震颤12小时于1998年1月13日入院。患者于12小时前食用柞蚕蛹约20个，出现恶心、呕吐，呕吐物为胃内容物，头昏，周身肌肉震颤，并构音障碍，不能行走。且症状进行性加重，出现意识障碍，抽搐，全身肌肉僵硬。无发冷发热，无烦躁及肢体抽搐，无喘憋，无腹痛腹泻，无大小便失禁。近期无感冒、腹泻等感染史。

入院查体　体温36.4℃，脉搏72次/min，呼吸20次/min，血压105/60 mmHg。青年男性，神志恍惚，查体不合作，双侧眼球水平震颤，双侧瞳孔等大等圆，光反射灵敏，伸舌居中，可见舌肌震颤，四肢肌张力增高，腱反射活跃，可见粗大震颤，共济运动差，未引出病理反射，无脑膜刺激征，心、肺及腹部无异常。

实验室及辅助检查　血常规WBC 11.1×10^9/L，血清肌酸激酶756 IU/L（正常值40～156 IU/L）。脑脊液检查：压力150mmH_2O，蛋白（±）、糖及氯化物正常，白细胞0.02×10^9/L，脑电图检查呈现弥漫性慢波改变。头颅CT未见明显异常。

治疗经过　入院诊断为柞蚕蛹脑病、继发性癫痫。入院后给予氟美松静脉点滴，甘露醇防治脑水肿，应用东莨菪碱改善锥体外系症状，营养脑细胞药物、补液等综合治疗，患者症状逐渐改善，未再恶心、呕吐，震颤减轻，1周后症状全部消失，血象恢复正常，复查脑CT未见异常，但脑电图仍有慢波活动，自觉无不适而出院。

讨论　本例患者在进食柞蚕蛹后约12小时出现头晕、恶心、呕吐症状，进而出现周身肌肉震颤、意识障碍、抽搐。无发冷发热，无肢体活动障碍。脑脊液常规除蛋白呈（±）外，其余项目均正常。脑电图检查表现为弥漫性慢波特点，脑CT检查未见异常。

根据本例患者病情特点：①进食柞蚕蛹约12小时发病，无前驱感染史；②迅速出现周身肌肉震颤、意识障碍、抽搐等症状，无发冷发热，无肢体活动障碍；③查体主要表现为双侧眼球水平震颤、舌肌震颤，四肢肌张力增高，腱反射活跃，可见粗大震颤，未引出病理反射，无脑膜刺激征，共济运动差的特点；④辅助检查除脑电图为弥漫性的慢波外，其他改变不明显；⑤经激素治疗及对症处理后症状迅速缓解。故符合"柞蚕蛹脑病"的诊断。但常须与病毒性脑炎及颅后窝的一些疾病如小脑卒中等相鉴别。

（胡吉庆）

第五节 缢　死

缢死（strangulation）或绞杀，常见者为上吊自缢（suicidal hanging），多因心理情绪因素或见于精神病有妄想等症状的患者。自缢后可因缢绳的粗细、身体的重力及时间的长短导致脑部及全身各器官损害的严重程度有所不同。脑部损害主要由于颈动脉受重力压迫而阻断脑部的循环，呼吸道受压而阻断氧气吸入。此外，可因激惹颈动脉窦反射引起心脏骤停而导致严重后果。

患者脑部呈急性缺氧缺血性病理改变，且和神经组织缺氧时间以及救治后生存时间不同而表现各异。早期死亡者，大体可见脑部不同程度的肿胀，全脑表面血管充盈扩张。镜检除脑部组织呈水肿之外，神经细胞多呈急性细胞肿胀，其胞体胀大，细胞核正常，胞浆中有细小空胞称"微空泡形成"，线粒体增大，其嵴不清晰。稍晚脑部神经细胞进一步呈缺血性细胞病，此时胞体皱缩变小，核固缩而深染呈三角形，胞浆深染伊红（HE）或紫蓝（Nissl）色。有学者认为缺血性细胞病在缢死者似较因心脏猝停及低氧者更为常见（Greenfield 等 1963）。一般急性细胞肿胀是可逆性的病变，而缺血性细胞病为不可逆性的损害。上述病变可漫及全脑，但在脑皮质及海马锥体细胞层 CA_1 亚区受损最为显著。晚期死亡者由于缺血性细胞病较易累及大脑皮质第3、5、6层，因其神经细胞消失及该部组织疏松称为假分层性坏死（pseudo - laminar necrosis），若损害仅限于第3层则称为典型的分层性坏死（laminar necrosis）。一般大脑皮质缺血性改变由枕叶经顶叶向前而渐减轻。小脑普肯野细胞、脑干及基底节如丘脑均可散在出现缺血性损害。另在脑部可有弥漫性胶质细胞增生，小脑可有 Bergmann 细胞增多。

患者自缢时间短者，临床表现为面色紫绀、双眼上翻、舌轻度外吐、呼吸停止、心跳微弱且已神志不清；重者不仅呼吸停止、脉搏及心跳消失、四肢变凉、大小便失禁、基本死亡，已难以救治。

此类患者，一旦发现即应抢救。立即抱住患者，解脱自缢的绳套。将其平放在地上，松解衣领胸扣，进行人工呼吸。若心跳尚存，即使微弱也应给氧吸入，心跳停止者，应胸外心脏按压。只要生命体征尚有即应争取心、肺及脑部复苏，包括控制脑水肿、给予中枢神经系统兴奋药物、应用高压氧、纠正体液酸碱及电解质失衡等措施，直至患者清醒为止。

临床病理讨论

病历摘要　男性，37岁。1982年3月14日入我院急诊室。患者于入院前5天与人吵架后，心中不快，于3天前悬梁自尽，约5分钟被解救，当时呼吸已停、经人工呼吸恢

复，但仍不省人事。检查：体温39.5℃、呼吸20/min、脉搏120/min，血压110/70mmHg。意识不清，眼底正常，两瞳孔等大，有对光及压眶反应，有时自行睁、闭眼或眼球转动，四肢常挺直，颈有抵抗感，针刺皮肤有反应，未引出病理反射。经3天治疗，先后给予吸氧、脱水剂、抗生素及脑细胞保护剂等药物，未见好转，出现双眼球同右侧凝视，瞳孔右大于左，相继出现肺部痰鸣音及潮氏呼吸，第4天心跳停止死亡。

病理解剖 死后26小时进行尸检。大脑表面血管充盈，脑回稍扁平，脑沟变窄，未见脑疝。显微镜检查（HE、尼氏、Loyez及PTAH染色）：额、中央前回，中央后回及枕叶皮质中散在可见神经细胞缺血性变：胞浆呈均匀伊红色（HE）或蓝色（尼氏），胞核及核仁结构不清并深染，胞体稍皱缩。此外，上述部位神经细胞多呈急性细胞肿胀：胞体变大，胞浆有微空泡，尼氏体不清晰。双侧海马锥体细胞层疏松，有的呈缺血性变。细胞周围间隙变宽。小脑普金野细胞数目减少，尼氏体轻度溶解，沿该层外侧Bergmann细胞增多，颗粒细胞层疏松。脑干神经细胞周围间隙明显加宽，尼氏体不同程度溶解。大脑皮质少突胶质及星形细胞弥漫性增生，前者尤为显著，毛细血管增生，其周围间隙增宽。全脑软脑膜血管充盈扩张（图39-10～12）。病理诊断：①急性缺氧性脑病；②脑水肿；③肺水肿。

讨论 本例系因悬梁自尽引起脑部急性缺氧、缺血性损害。脑部病理显示水肿严重，神经细胞呈广泛的急性细胞肿胀，同时也有缺血性细胞病，这在大脑皮层和小脑尤为明显。其死亡原因和全脑包括脑干有严重水肿外，与肺水肿的发生也有重要的关系。

患者自缢后虽然较快被解救，但至少脑部严重缺氧已有5分钟之久。解救后当时已无呼吸且神志不清，3天后来我院时，已呈去大脑皮层综合征状态。来院后虽经各种方法抢救但未能成功。曾有人认为大脑皮层完全缺氧3～5分钟，神经细胞即难以恢复，而在人类不论从临床或尸检对此研究均有一定的困难。但对此类患者仍须在周密细致观察下，采用综合抢救措施，或能改善预后。

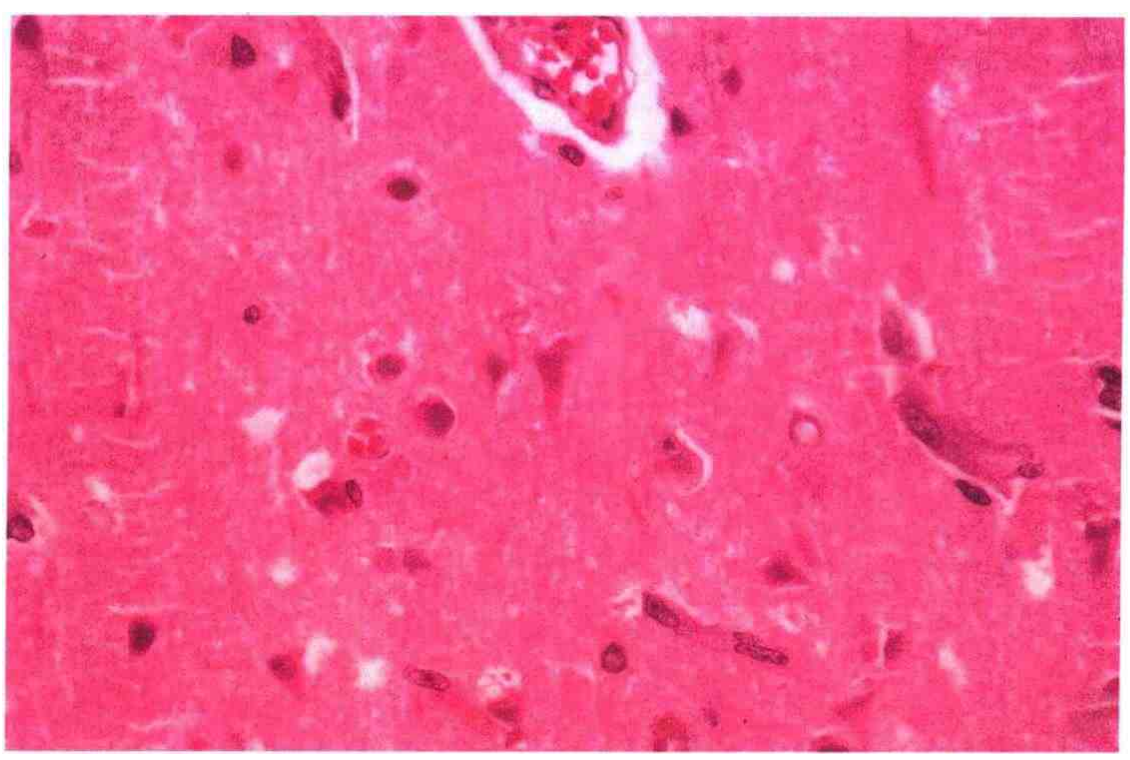


图39-10 中央前回神经细胞缺血性改变，毛细血管增生 HE×100

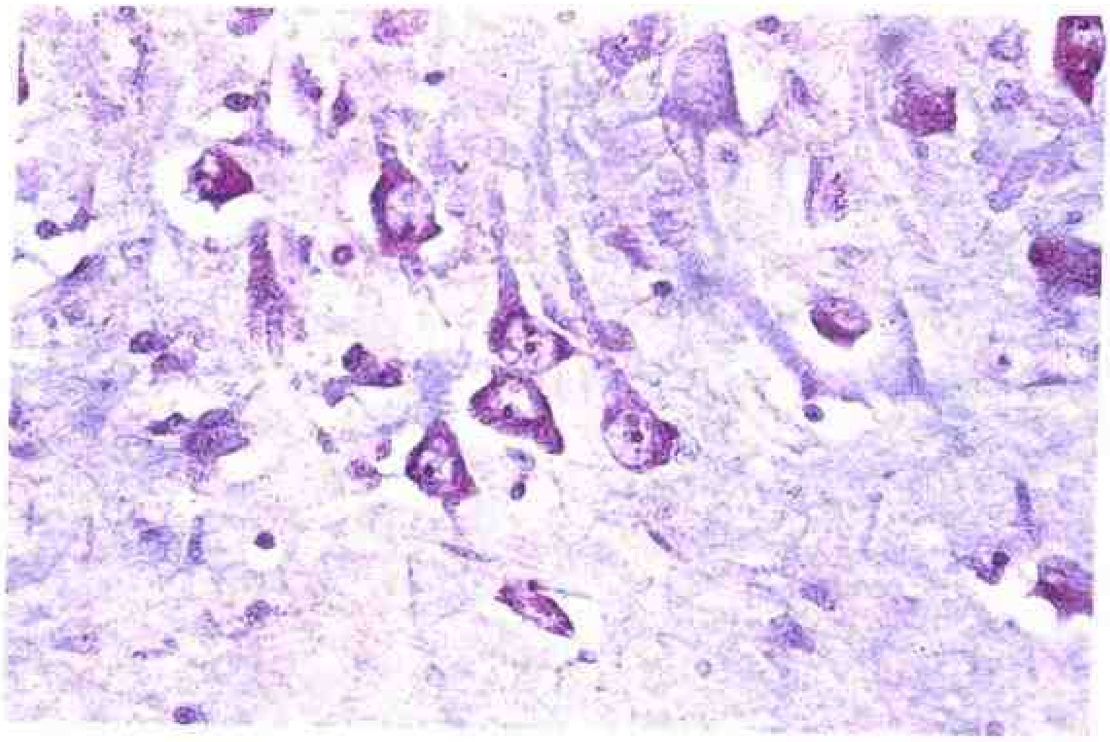


图 39-11 颞叶锥体细胞急性肿胀 尼氏×400

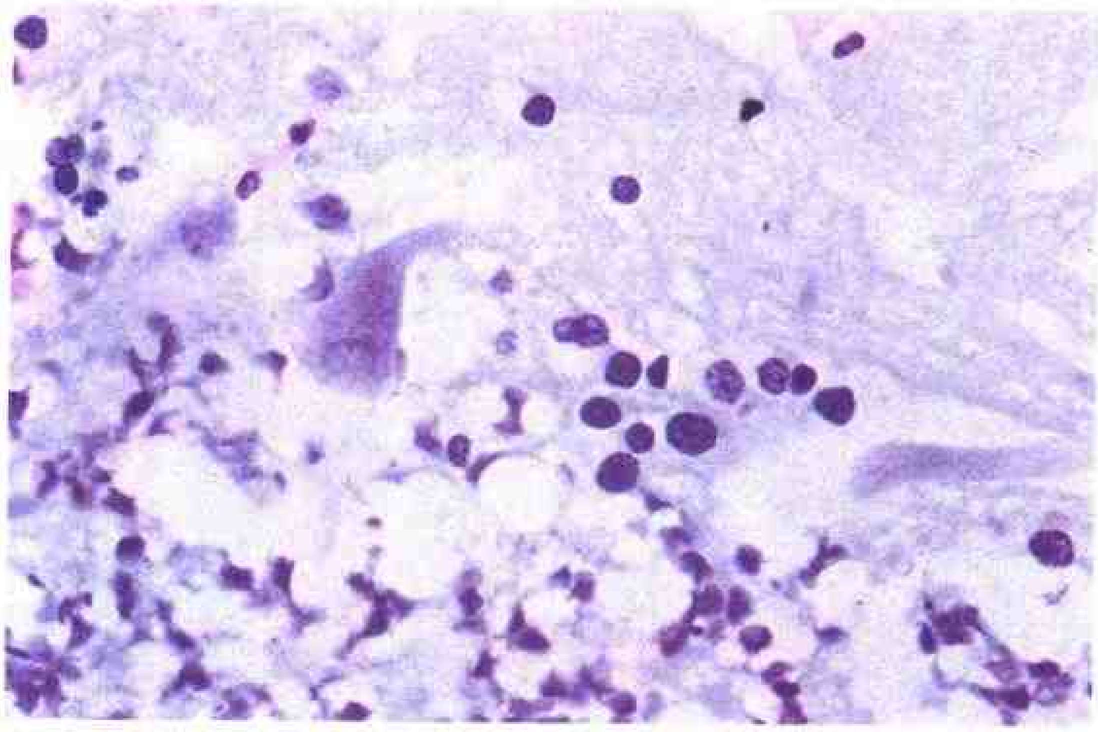


图 39-12 小脑浦肯野细胞缺血性改变，颗粒细胞层疏松，Bergmann 细胞增多 尼氏×400

（李大年）

参考文献

1. 王世俊．内科学．第二版．北京：人民卫生出版社，1989.860
2. 顾仁骏，尹景岗，宋景贵，等．紫外线照射充氧自血回输治疗迟发脑病的研究，中华理疗杂志，1994，17:216
3. 武忠弼主编．病理学．第二版．北京：人民卫生出版社，1984.538
4. 顾仁俊．急性CO中毒后迟发性脑病的血液免疫学研究．中国神经免疫学和神经病学杂志，1994，1:49
5. 李大年，乔柏生，袁而恩，等．心脏直视手术所致脑损害（文献复习附一例临床病理报告）．山东医学院学报，1983，21:14
6. 王希晟．柞蚕蛹中毒15例报告．实用内科杂志，1984，6:293
7. 汤洪川，包礼平，曹起龙，等．主编．实用神经病诊断治疗学．安徽：安徽科学技术出版社，2000.487
8. 牟承福，王慕一．柞蚕蛹脑病43例报告．实用内科杂志，1989，11:608
9. Thom SR, Taber RL, Mendiguren et al. Delayde neurological sequelae following carbon monoxide poisoning. Ann Emerg Med, 1994, 23:612
10. Roach GW, Kanchuger M, Mangano CM, et al. Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. New Eng J Med, 1996, 335:1857
11. Sotaniemi KA. Brain damage and neurological outcome after open – heart surgery. J Neurol Neurosurg Psychiat, 1980, 43:127
12. Sotaniemi KA. Clinical and prognostic correlates of EEG in open – heart surgery patients. J Neurol Neurosurg Psychiat, 1980, 43:941
13. Gonzalez – Scarano F, et al. Neurologic complications of coronary artery bypass grafting: Case – contral study. Neurology, 1981, 31:1032
14. Sila CA. Spectrum of neurologic events following cardiac transplantation. stroke, 1989, 20:1586
15. Montero CC, Martinez AJ. Neuropathology of heart transplantation: 23 cases. Neurol, 1986, 36:1149